TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Paul CARNOT



PARIS
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

—

1914

I. — TITRES ET FONCTIONS

Faculté des Sciences de Paris.

Licencié ès sciences physiques, 1888.
Licencié ès sciences naturelles, 1894.
Docteur ès sciences naturelles, 1896.

Faculté de Médecine de Paris.

Lauréat de la Faculté (Thèse, Médaille d'argent), 1898.
Préparateur du Laboratoire de Pathologie et Thérapeutique générales (Laboratoire du Pr Bouchard), 1894-1897.
Chef du Laboratoire de Thérapeutique (Laboratoire des P^{rs} Gilbert et Marfan), depuis 1902.
Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris (Section de Médecine. — Concours de 1903. — 1er de la promotion).
Chargé des Conférences de Pathologie interne (1er semestre 1903-1904).
Chargé du Cours de la Clinique Médicale de Saint Antoine (1er semestre 1905-1906).

Chargé des Conférences de Thérapeutique :			2^{e}	semestre	1907-1908.
—	—	—	1er	—	1908-1909.
—	—	—	1er	—	1909-1910.
—	—	—	1er	—	1910-1911.
—	—	—	1er	—	1911-1912.
—	—	—	1er	—	1912-1913.

Direction des exercices pratiques de Thérapeutique depuis 1910.
Présentation, en deuxième ligne, à la chaire de Thérapeutique, 1911.

Assistance publique de Paris.

Externe des hôpitaux de Paris, 1892-1894.
Interne des hôpitaux de Paris, 1894-1898.
Médecin des hôpitaux de Paris, depuis 1903.
Médecin Chef de service à l'hôpital Tenon, depuis 1910.

Sociétés savantes. — Congrès. — Commissions :

Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Desportes, 1899 et 1911).
Lauréat de l'Académie des Sciences (Prix da Gama Machado, 1900).
Membre de la Société de Biologie, 1900.
Membre de la Société médicale des Hôpitaux, 1903.
Membre corresp^{t} de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 1913.
Membre de la Société de Thérapeutique, 1914.

Rapporteur au IVe Congrès Français de Médecine (Thérapeutique), avec le Pr Gilbert, Montpellier, 1898.
Rapporteur au Congrès international de Médecine (Anatomie pathologique), Paris, 1900.
Rapporteur au Xe Congrès Français de Médecine (Thérapeutique), avec le Pr Gilbert et le Dr Jomier, Genève, 1908.
Rapporteur au XIIIe Congrès Français de Médecine (Thérapeutique), Paris, 1912.
Vice-président de la section française de Diététique. Congrès de Physiothérapie de Berlin, 1913.
Vice-président de la section de Cinésithérapie. Congrès d'Education physique de Paris, 1913.

Membre de la Commission Supérieure de l'Enseignement médical, au Ministère de l'Instruction publique, 1912-1914.
Rapporteur de la S.-Comm^{on} de l'Agrégation près la Commission supérieure d'enseignement médical, 1912.
Rapporteur de la S.-Comm^{on} des Enseignements de Perfectionnement, 1913.

II. — ENSEIGNEMENT

Nous indiquerons sommairement les caractères que nous avons donnés à l'Enseignement dont nous avons été chargé, depuis 1901 comme Chef du laboratoire de Thérapeutique et depuis 1903 comme agrégé.

En dehors des *Conférences de Pathologie interne* que nous avons faites à la Faculté, en 1903-1904, nous avons, en 1905-1906, suppléé le Pr Hayem, à la *Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine.* Nous y avons fait, une fois par semaine, des leçons de Clinique Médicale (dont beaucoup ont été publiées dans les périodiques médicaux), et, une fois par semaine également, des leçons de Clinique Thérapeutique. De plus, tous les mardis, à l'occasion des malades entrants, les élèves de la Clinique étaient exercés à la rédaction d'ordonnances qui étaient, par nous, corrigées, annotées et critiquées individuellement le lendemain et qui donnaient lieu à l'exposé d'une ordonnance-type : ce système, inauguré à la Clinique de Saint-Antoine en 1905, a été appliqué, depuis, dans nos exercices pratiques annuels de Thérapeutique, à la Faculté.

L'enseignement de la Thérapeutique, dont nous avons été chargé comme Chef du laboratoire et comme Agrégé, comprend des conférences didactiques, des exercices pratiques et la direction des élèves travaillant au laboratoire de recherches.

a) ***Conférences de Thérapeutique.*** — Elles ont eu lieu, d'abord, pendant le semestre d'été; depuis cinq ans, elles ont été transférées au semestre d'hiver (simultanément avec le Cours magistral du Professeur), afin que l'Enseignement complet de la Thérapeutique soit épuisé, chaque année, avant l'époque où les élèves passent leur 4e examen de Doctorat. Continuant, avec le Pr Marfan, la méthode inaugurée avec le Pr Gilbert, nous avons tenu à ce que, chaque année, le programme soit entièrement épuisé pour chaque promotion d'étudiants. Nos conférences ont donc systématiquement compris, chaque année, toute la partie du

programme qui n'était pas traitée dans le Cours Magistral. Nous avons toujours eu le souci de ne traiter, dans nos Conférences, que les questions *pratiques* de Thérapeutique, celles que tout médecin doit connaître à fond, négligeant, malgré leur intérêt, les parties purement scientifiques et les agents thérapeutiques rarement employés : nous étions, d'ailleurs, obligé à cette élimination pour pouvoir épuiser, annuellement, la totalité de notre programme.

Nous conformant au plan général adopté avec le Pr Gilbert, nous avons pris comme ordre d'exposition, tantôt l'étude des différents *Agents thérapeutiques* (physiques, chimiques, opothérapiques, microbiens, etc.), tantôt l'étude des principales *Médications* (pathogéniques et symptomatiques), tantôt l'étude des divers *Traitements* (par maladies et par appareils) : ces trois ordres d'exposition permettent d'aborder une même question sous des angles différents et, par là même, de l'épuiser complètement, tout en renouvelant le sujet pour certains auditeurs qui suivent le cours plusieurs années consécutives.

Nous avons, d'ailleurs, adopté de préférence, comme méthode d'exposition usuelle, l'étude analytique combinée des agents thérapeutiques et des médications, en prenant, autant que possible, un médicament fondamental comme type, en groupant autour de lui les autres agents de la même médication et en comparant leurs applications cliniques dans telle ou telle maladie. Ce plan nous a paru particulièrement apte à épuiser systématiquement le programme en un minimum de temps ; il différencie bien l'enseignement de la Thérapeutique des enseignements connexes de Pathologie interne ou de Clinique. Par exemple, nous étudions, dans son ensemble, le groupe des médicaments anti-infectieux (iode, mercure, quinine, vaccins, sérums, etc.), et les applications cliniques de la médication antiseptique aux principales infections. Nous groupons, de même, l'étude des agents cardio-toniques, des vermifuges, des purgatifs, etc., en résumant leurs propriétés, leurs formes médicamenteuses et en insistant principalement sur leurs indications ou contre-indications cliniques. Nous étudions ainsi, simultanément, des médicaments chimiques, opothérapiques, microbiens, des agents physiques, des régimes, dont l'action se complète pour une même médication.

Une dizaine de conférences ont été, chaque année, consacrées à la *Crénothérapie*, à la *Climatothérapie* et à la *Thalassothérapie :* sans entrer dans beaucoup de détails particuliers à chaque Station (dont n'ont que faire des médecins non spécialisés), nous avons cherché à donner la caractéristique

hydrologique, les indications et contre-indications cliniques des diverses Stations, en accompagnant la leçon de la projection d'un grand nombre de vues capables de graver à la fois dans la mémoire la physionomie des Stations et les techniques de Cure.

Une autre partie de notre programme, comprenant six leçons environ, a trait à l'*Art de formuler* et aux principales *Formes médicamenteuses*. Ces leçons ont leur application dans une série d'exercices pratiques de rédaction d'ordonnances.

b) ***Exercices pratiques de Thérapeutique.*** — Ces exercices, que nous avons inaugurés à la Faculté, clôturent, en mars, le Cours sous forme de révision pratique.

Une première partie, d'une durée de quatre semaines, comprend, tous les deux jours, des exercices de rédaction d'ordonnances et de régimes. Chaque exercice porte sur un programme de révision donné à l'avance : tous les élèves (au nombre de 60 à 80 d'habitude) doivent extemporanément rédiger des traitements et des régimes pour une série de malades dont on donne les caractéristiques cliniques ; les copies sont recueillies et corrigées pour la leçon suivante ; chaque élève est alors critiqué individuellement ; une ordonnance type est enfin établie pour chaque cas. Ces exercices ont le grand avantage de faire participer directement l'élève à la leçon : ils le stimulent et établissent, entre lui et le maître, une intimité que, pour notre part, nous jugeons indispensable comme complément d'un enseignement didactique. De fait, les élèves ont montré chaque année, par leur nombre et leur zèle, tout leur goût pour une pareille forme d'enseignement : MM. Chassevant, Deval et actuellement M. Richaud, ont successivement accepté de se joindre à nous pour la correction des ordonnances, au point de vue pharmaceutique et ont ainsi assuré, lors de ces exercices pratiques, une symbiose indispensable entre l'enseignement de la Pharmacologie et celui de la Thérapeutique.

Les trois jours intercalaires ont lieu des exercices pratiques et individuels de Physiothérapie usuelle (massage et mobilisation ; gymnastique éducative et médicale ; électrothérapie), avec la collaboration, précieuse autant que désintéressée, de Me Nageotte, de MM. Durey et Delherm.

Les méthodes physiothérapiques plus compliquées, qui exigent une installation spéciale et ne peuvent guère être à la portée de tous les praticiens, (mécanothérapie, photothérapie, radiothérapie, etc.), font seulement l'objet de visites à des établissements spéciaux. Nous faisons, de même, visiter en

fin de cours certains établissements thérapeutiques importants (Pharmacie centrale, Institut sérothérapique de Garches, etc.).

L'enseignement didactique, assuré par les cours et conférences, est ainsi révisé et complété par une série d'exercices individuels et de visites qui lui donnent sa vraie valeur.

c) ***Direction des élèves travaillant au laboratoire de recherches.*** — Un des devoirs les plus agréables et une des prérogatives du métier d'enseigneur est de guider, au laboratoire et à l'hôpital, les travailleurs qui veulent bien se confier à nous pour leurs recherches personnelles.

Depuis 1901, un assez grand nombre d'étudiants ont travaillé près de nous au laboratoire de Thérapeutique : leurs recherches, très diverses, ont fait l'objet de diverses thèses de Doctorat en Médecine, de Doctorat ès Sciences, de notes aux Sociétés savantes ou de Mémoires originaux. Nous citerons, particulièrement les travaux faits, sous notre direction, par Josserand sur l'adrénaline, par Amet sur l'obésité toxique, sur les purgatifs intestinaux, etc., par Mlle Deflandre sur le sérum hémopoïétique, sur la fonction adipogénique du foie (thèse de Doctorat ès Sciences); par Lelièvre sur les cellules de l'estomac et sur les actions néphropoïétiques; par Monsseaux sur la vitesse de traversée gastrique des Eaux minérales; par Slavu (de Bucharest) sur le passage pylorique du lait, sur le traitement expérimental des fractures; par Roger Glénard sur la perfusion intestinale, les mouvements de l'intestin et l'action des purgatifs (thèse de Doctorat ès Sciences), sur la gymnastique gastrique et intestinale ; par Bion sur l'hormone péristaltique; par Braillon sur les injections sous-cutanées de purgatifs ; par Tixier sur les greffes de muqueuse gastrique; par Dumont sur l'étude cytologique de la purgation ; par Coirre sur la localisation thérapeutique du Brome dans les tissus; par Gérard sur la position radiographique des viscères dans les diverses attitudes de gymnastique statique; par Me Caïris sur la toxicité du camphre et l'absorption des solutions huileuses; etc.

Nous citerons, d'autre part, les travaux faits au laboratoire en collaboration avec nos collègues et amis, MM. Louis Fournier, Garnier, Chassevant, Maurice Villaret, Émile Weil, Lemaire, Dorlencourt, etc.; avec nos internes, MM. Harvier, Baufle, Saint Girons, Dumont, Chauvet, Turquety, Gardin.

III. — PUBLICATIONS DIDACTIQUES

L'enseignement écrit, par le livre ou le périodique, est devenu un complément nécessaire de l'enseignement oral, qu'il diffuse dans un autre milieu et avec un caractère moins fugace : comme lui, il fait partie de notre mission d'enseignement.

Nous ne citerons ici que les ouvrages d'enseignement, à caractère didactique et de mise au point, publiés soit isolément, soit dans des Collections Scientifiques, soit sous forme de Rapports à des Congrès Scientifiques.

Etat actuel de l'opothérapie (*Rapport au IVe Congrès de médecine à Montpellier* et une brochure de 40 pages. *Collection de l'Œuvre méd.-chir.* Masson et Cie, éd., 1899, avec le Pr Gilbert). — Ce rapport donne l'état de nos connaissances sur la Thérapeutique par les extraits d'organes, encore peu répandues à cette époque; il insiste principalement sur la technique de préparation, le mode d'action et les indications des divers extraits, ainsi que sur certaines opothérapies que nous avions étudiées particulièrement (foie, intestin, etc.).

Les régénérations d'organes (un vol. in-16 de 96 pages, *Coll. des Actualités médicales*, J.-B. Baillière et fils, 1900.) — Ce petit volume, de caractère didactique, expose les grandes lois de la Régénération : dans la Série animale, suivant la hiérarchie ontogénique et philogénique des Êtres vivants; chez les animaux supérieurs, suivant la hiérarchie fonctionnelle des différents tissus. Un caractère personnel est, cependant, imprimé à ce livre par l'exposé de nos divers travaux sur les régénérations muqueuses et glandulaires. Nous indiquons enfin l'intérêt primordial du problème thérapeutique de la régénération, qui consiste à provoquer systématiquement et à diriger l'hyperplasie des organes anatomiquement lésés.

Les fonctions hépatiques (avec le Pr Gilbert. Un vol. de 287 pages, Naud, puis Masson et Cie, éd., 1902). — Dans cette monographie sont étudiées : d'une

part l'Évolution phylogénique et ontogénique du Foie; d'autre part les fonctions physiologiques qui résultent, les unes de sa sécrétion interne (par accouplement vasculaire avec l'intestin, le pancréas et la rate), les autres de sa sécrétion externe ou biliaire. Successivement sont étudiés l'action du foie sur la composition du sang, son rôle alimentaire et dépurateur, la composition et le rôle de la bile, etc. Une troisième partie est relative à l'étude des méthodes d'exploration fonctionnelle du foie, des altérations hépatiques parcellaires et des grands syndromes d'insuffisance ou d'hyperfonctionnement glandulaire. Cette monographie a été exposée suivant un plan nouveau, qui, depuis, a été suivi dans la plupart des travaux publiés sur les fonctions du Foie.

La médication hémostatique (une brochure de 40 pages gr. in-18. *Collection de l'œuvre médico-chir.*, Masson et Cie, éd., 1903). — Dans cette brochure sont passés en revue, d'une part le mécanisme physiologique de l'hémostase spontanée, d'autre part les différentes méthodes hémostatiques qui en dérivent (action des vaso-constricteurs, des coagulants, etc.). Nous insistons particulièrement sur les médicaments que nous avons personnellement étudiés et introduits en Thérapeutique hémostatique (gélatine, chlorure de calcium, extraits d'organes, etc.).

Dans le ***Traité de Médecine et de Thérapeutique*** de Brouardel, Gilbert, Thoinot (J.-B. Baillière et fils, éd.), nous a été confiée la rédaction de plusieurs monographies :

a) **Les maladies microbiennes en général** (un vol. in-8 de 272 pages avec 75 fig., 1906). Introduction de Pathologie et Thérapeutique générales à l'étude des maladies infectieuses. Ce volume est parvenu, en 1914, à son neuvième tirage et a été entièrement refondu lors de ses éditions successives. Il a été traduit en Italien (annoté par Micheli, 1907).

b) **Les intoxications en général** (*un article de 47 pages en tête du onzième fascicule : quatrième tirage en 1914*). Article symétrique du précédent, constituant une introduction générale à l'étude des intoxications. Il a été traduit en Italien.

c) **Les maladies du Pancréas et des glandes Salivaires** (un volume in-8 de 342 pages avec 60 figures (1908); traduction italienne, avec annotations de Zoja (1910). — Ce volume ne constitue pas seulement un ouvrage didactique : car nous y avons publié, pour la première fois, un grand nombre de recherches expérimentales, d'observations cliniques et de préparations inédites,

que nous avions accumulées sur un sujet qui nous a constamment occupé depuis la publication de notre thèse.

Dans la *Bibliothèque de Thérapeutique Gilbert et Carnot* (dont nous avons élaboré le plan général, distribué les chapitres et assuré la publication), nous avons écrit, personnellement, une série d'articles, les uns servant d'introduction générale, de lien ou de conclusion à différentes parties de cette Collection, les autres relatifs à des sujets qui ont fait, de notre part, l'objet de recherches thérapeutiques spéciales. Parmi ces articles, nous citerons :

a) **Les bases de la Kinésithérapie et les lois de la Mécanomorphose** (1909). Introduction générale à la Kinésithérapie, à la Mécanothérapie, à la Gymnastique, etc., dans laquelle nous avons cherché à établir les bases scientifiques de méthodes, trop souvent faites encore d'empirisme irraisonné. Nous avons montré, notamment, par une série d'exemples expérimentaux et cliniques, l'influence que le fonctionnement d'un organe exerce sur son développement et sur sa réparation. Nous avons surtout développé la doctrine que la Kinésithérapie doit se pénétrer des lois générales de la Mécanomorphose : sa charte scientifique dérive de l'adage célèbre de Jules Guérin : « la Fonction fait l'Organe » adage qui, en Kinésithérapie, peut s'exprimer ainsi : « le développement de la Fonction dirige le développement et la régénération de l'Organe ».

b) **Indications et contre-indications cliniques des Cures créno-climatiques** (1909). — Ce chapitre, auquel le Pr Landouzy a bien voulu nous associer, représente la conclusion pratique du volume consacré aux Eaux minérales, à la Climatothérapie et à la Thalassothérapie. Nous donnons, à propos de chaque groupe d'affections, les indications et contre-indications de nos Stations françaises et cherchons à en dégager les caractéristiques cliniques.

c) **Les Médications cellulaires : médications cytopoïétiques et cytolytiques** (1911). — Dans ce chapitre, nous avons traité, dans son ensemble, le problème des actions thérapeutiques qui s'exercent sur le développement cellulaire, soit pour l'activer, soit au contraire pour l'enrayer, et qui aboutissent à l'équilibre cellulaire, morphologique et fonctionnel, de nos organes. Il s'agit là de l'exposé des recherches qui nous ont le plus particulièrement préoccupé.

d) **Les médications hématiques : médications hémopoïétiques et hémostatiques** (1913). — Ce chapitre nous a également permis d'exposer, dans leur ensemble, des questions que nous avons longtemps étudiées. Nous trai-

tons successivement la thérapeutique pathogénique, la thérapeutique physiologique et la thérapeutique clinique des troubles de l'hémopoïèse et de l'hémolyse d'une part, des hémorragies et syndromes hémorragiques d'autre part, en insistant plus particulièrement sur le développement personnel que nous avons donné à ces questions. Une partie de ce chapitre est la reproduction de notre Rapport au Congrès de médecine de Paris, en 1912, sur la Thérapeutique des syndromes hémorragiques.

e) **Opothérapie** (1 vol. in-8 de 602 pages avec 90 figures, 1910 : Traductions russe, espagnole et italienne). Conformément à la méthode générale que nous avons suivie dans les publications précédentes, nous avons développé le caractère physiologique que la Thérapeutique doit constamment avoir selon nous, en mettant en parallèle les propriétés physiologiques et les applications thérapeutiques des différents extraits d'organes. L'opothérapie ne saurait, en effet, se dégager de l'empirisme et entrer dans une voie véritablement scientifique qu'en s'appuyant constamment sur les données de la physiologie. Pareille méthode est d'autant plus indispensable que ce nouveau domaine de la Thérapeutique est plus touffu, plus encombré d'affirmations contradictoires et de travaux de valeur diverse.

Nous avons, plus particulièrement, insisté sur les opothérapies hématiques, digestives, hépatiques, pancréatiques, etc. qui ont fait l'objet de développements personnels.

Nous dirons enfin un mot de la Direction scientifique que nous avons imprimée, avec le Pr Gilbert, à la **Bibliothèque de Thérapeutique.**

Cette bibliothèque, comprendra une trentaine de volumes (dont dix-huit sont déjà parus). Elle est rédigée suivant un plan nouveau qui est le plan même de notre enseignement didactique :

a) Une première série est relative à l'étude des *Agents thérapeutiques* (Physiothérapie, Chimiothérapie, Opothérapie, Bactériothérapie, Psychothérapie, Crénothérapie, Régimes Alimentaires, etc).

b) Une seconde série est relative aux *Médications*, pathogéniques ou symptomatiques, pour lesquelles on utilise, suivant chaque symptôme, les agents thérapeutiques précédents.

c) Enfin une troisième série est relative aux *Traitements* des diverses maladies, traitements qui sont constitués par la juxtaposition d'une série de médications pathogéniques ou symptomatiques.

Ainsi, allant du simple au composé, sont étudiés les Agents thérapeutiques, grâce auxquels on établit les médications; les Médications

grâce auxquelles on établit les Traitements ; et enfin les Traitements qui utilisent, suivant les éventualités mêmes de la Clinique, médicaments et médications.

Le succès de cette collection est affirmé par les éditions espagnoles, italiennes et russes, parues ou en cours de publication, qui ont suivi l'édition française.

Cette Bibliothèque, par son ampleur et sa variété, par la valeur des collaborateurs éminents qui ont bien voulu répondre à notre appel, permet de se rendre compte dans son ensemble, de l'admirable effort réalisé, en ces dernières années, par la Thérapeutique contemporaine (1).

(1) Nos publications didactiques comprennent également un grand nombre de leçons et d'articles originaux parus dans les périodiques et journaux médicaux.
Nous avons, de plus, participé intimement à la Direction scientifique du *Progrès Médical* d'abord (1907-1910) et du *Paris Médical* depuis 1910. Nous nous occupons particulièrement, à cette Direction, de tout ce qui concerne le Tube digestif et la Thérapeutique : nous publions sur ces deux sujets, une *Revue annuelle*, résumant les principaux faits nouveaux.

IV. — TRAVAUX SCIENTIFIQUES

La plupart de nos recherches se rapportent à quelques questions que nous avons étudiées avec prédilection depuis vingt ans, dont nous poursuivons encore l'étude et que nous nous sommes efforcé d'aborder avec méthode et continuité.

Nous les classons (un peu artificiellement d'ailleurs), d'après leur nature et surtout d'après leurs tendances, en quatre parties :

I. — Dans une première partie, ayant trait à l'*Histo-physiologie cellulaire* (principalement aux conditions de la vitalité et de la prolifération cellulaire), peuvent se ranger nos recherches sur la *Pigmentation*, les *Greffes*, sur les *Réparations* et les *Régénérations d'organes*.

II. — Dans une deuxième partie, nous réunissons nos recherches, physiologiques, pathogéniques et cliniques, concernant le *Tube digestif*, le *Foie* et le *Pancréas*.

III. — Dans une troisième partie, nous résumons diverses recherches, cliniques, bactériologiques, anatomiques ou physiologiques, relatives aux maladies de la nutrition (Diabète, Obésité), aux intoxications, aux infections (Pneumococcie, Tuberculose), au cancer, etc.

IV. — Enfin, dans une quatrième partie, nous réunissons nos recherches de *Thérapeutique* (liées le plus souvent, d'ailleurs, aux recherches précédentes). Nous résumons nos travaux sur la *Médication hémostatique* (Gélatine, Chlorure de calcium, Extraits d'organes, Sérums, etc.), sur la *Médication hémopoïétique*, sur la *Médication cytopoïétique et sur le problème thérapeutique des régénérations d'organes*, sur l'*Opothérapie* (principalement sur les opothérapies hématique, gastrique, intestinale, hépatique), sur la *Physiothérapie ;* enfin sur une série de sujets dispersés.

Chaque analyse correspond aux travaux indiqués par un numéro de l'Index chronologique placé à la fin de cet exposé.

PREMIÈRE PARTIE

TRAVAUX RELATIFS A L'HISTO-PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

(PIGMENTATION; GREFFES; RÉPARATIONS ET RÉGÉNÉRATIONS D'ORGANES)

Les divers travaux que nous groupons ici ont eu pour objet l'étude biologique de la cellule et celle des conditions diverses qui peuvent influer sur sa vitalité et sa prolifération; elles ont eu pour but, le problème thérapeutique capital qui en résulte.

A. — Nous avons étudié, d'abord, la *Pigmentation*, propriété cellulaire très favorable à ces recherches en ce qu'elle permet de repérer, sans coloration, une cellule donnée et d'en suivre l'évolution. La méthode des *Greffes pigmentaires* est particulièrement adaptée à ce but, en ce qu'elle permet, par une véritable inoculation cellulaire, de suivre, grâce à leur couleur, l'évolution des cellules greffées et les modifications de croissance que celles-ci subissent dans une multitude de conditions expérimentales.

B. — Dans nos recherches sur les *Greffes* (cutanées, muqueuses, viscérales, etc.), nous avons poursuivi la solution du même problème et cherché les conditions les plus favorables à l'évolution des tissus transplantés.

C. — Enfin, dans nos multiples recherches sur *les Réparations et les Régénérations d'organes* (muqueuses digestive, biliaire, vésicale, etc.; foie, reins, peau; sang, etc.), nous avons décrit des processus histologiques nouveaux. Nous avons étudié l'action d'un grand nombre de substances sur les réparations du sang, de la peau, des muqueuses, du rein. Nous avons, d'autre part, étudié certains processus humoraux qui précèdent et provoquent la prolifération embryonnaire ou réparatrice des différents tissus et qui la dirigent grâce à la stimulation cytopoïétique qu'ils provoquent. Ces recherches ont été appliquées principalement à l'étude des régénérations du sang (hémopoïétines), du foie (hépatopoïétines), du rein (néphropoïétines, etc.). Il s'agit là d'une méthode générale nouvelle, dont quelques applications thérapeutiques sont, d'ores et déjà, entrées dans la pratique courante.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES SUR LE MÉCANISME DE LA PIGMENTATION

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nos recherches sur le Mécanisme de la Pigmentation ont été réunies dans notre thèse de Doctorat ès Sciences naturelles, en 1896.

Nous étudions d'abord la nature et l'origine du *granule pigmentaire*, considéré notamment comme un plastidule, unité vivante plus petite que la cellule, peut-être capable de prolifération propre. Nous suivons, dans le tube digestif de la sangsue, dans la mélanose équine, sur l'œuf de grenouille, etc., la genèse de ce granule, l'origine oxydasique du pigment mélanique, l'origine ferrugineuse du pigment dérivé du sang, etc.

Nous étudions, en second lieu, le rôle de la *cellule pigmentaire* dans l'élaboration ou la fixation du pigment, principalement en suivant le développement des greffes de peau noire sur peau blanche chez les animaux bigarrés ou albinos. Cette technique permet de repérer à l'œil nu la descendance d'une cellule noire greffée et d'en mesurer l'évolution.

Nous étudions, en troisième lieu, les *influences nerveuses et humorales*, que *l'organisme* exerce sur cette fonction. Nous distinguons des nerfs chromato-dilatateurs et chromato-constricteurs, et suivons l'action des substances toxiques ou humorales sur l'extension ou le retrait des chromatophores, etc.

Cette étude nous a conduit à certaines conclusions précises relatives à l'origine du pigment et au mécanisme de la pigmentation; elle nous a fourni, d'autre part, une méthode générale (celle des greffes pigmentaires) pour apprécier et mesurer la vitalité et la prolifération cellulaires.

A. — Granule pigmentaire

Signification biologique du granule pigmentaire (12, 16). — Les granulations intra-cellulaires ont, en Biologie Générale, quant à leur origine et leur nature, une signification qu'il importe de préciser. S'agit-il de simples dépôts inertes intra-cellulaires ou ces granulations ont-elles la valeur de bio-

blastes, individualités vivantes plus élémentaires que la cellule et représentant une unité vitale moins complexe? La question se pose, tout particulièrement, pour le granule pigmentaire dont les caractères de visibilité facilitent l'étude.

Dans notre thèse sont émis et discutés divers arguments en faveur de l'individualité des granules pigmentaires, organites vivants se développant progressivement et paraissant même susceptibles de prolifération : ces arguments sont tirés de leur forme, de leur volume, de leurs analogies avec d'autres granules non colorés ou peu colorés, de leur charge progressive en pigment, de leurs mouvements spontanés, de certaines influences qui agissent sur eux (chloroforme), etc. Toutes ces questions étaient restées en suspens pour les cellules animales, alors que la nature bioblastique des leucites végétaux semble actuellement démontrée.

Si l'on admet que ces granules, s'élaborant dans le protoplasme cellulaire, deviennent ensuite susceptibles d'une certaine vie indépendante, l'unité vivante n'est plus d'ordre cellulaire : la cellule apparaît déjà comme un organisme complexe, comprenant des plastidules plus simples dont un type, relativement facile à étudier, serait le granule pigmentaire.

Cette conception, qui peut être comparée à celle des microzymas de Béchamp, à celle des bioblastes d'Altmann, a été reprise, depuis notre travail, par Bohn, qui tire d'ailleurs, de nos expériences, des conclusions plus absolues que celles que nous en avons tirées nous-même quant à la nature vivante ou plastidulaire des granules pigmentaires. Tout récemment, les travaux de Borrel semblent aboutir à des conclusions voisines.

De la transformation du sang en granulations pigmentaires dans le tube digestif de la Sangsue (12, 16). — Le tube digestif de la Sangsue à qui l'on fait absorber du sang constitue un objet d'études assez simple pour préciser l'origine de certaines pigmentations. On peut y suivre la transformation des globules sanguins en granulations pigmentaires, présentant d'abord les réactions du fer, ne se colorant plus par le ferrocyanure à une phase ultérieure. On suit ainsi, heure par heure, les modifications qui transforment l'hémoglobine en pigment mélanique non ferrugineux. Bien que les phénomènes paraissent aujourd'hui plus complexes, l'absence de réactions ferriques n'est pas suffisante pour nier l'origine hématique de certains pigments mélaniques, et la distinction schématique en pigments ferrugineux d'origine sanguine et pigments non ferrugineux d'origine cellulaire ne répond pas à la réalité des faits.

Les granules pigmentaires de la mélanose équine (12-16). — On sait que les vieux chevaux (les blancs presque exclusivement) sont fréquemment atteints de tumeurs mélaniques très volumineuses. Nous avons étudié la nature et l'origine de leurs granules pigmentaires qui, bien que dérivés de cellules néoplasiques, rappellent, par leur forme et leur distribution, les granules pigmentaires normaux. La plupart de ces granules pigmentaires ne présentent pas les réactions du fer ; néanmoins certains d'entre eux se colorent en bleu par le ferrocyanure et sont indubitablement de provenance hématique. Les autres proviennent d'une élaboration directe des cellules néoplasiques pigmentées, dont l'évolution proliférative est d'autant plus curieuse que les cellules pigmentaires sont plus rares chez les animaux blancs porteurs de ces tumeurs, et plus réfrénées dans leur développement avant le moment où elles deviennent brutalement exubérantes.

Mélanose hépatique chez certains moutons de provenance russe (12). — Nous avons eu l'occasion d'examiner des foies très pigmentés de moutons de provenance russe, dont les cellules hépatiques sont surchargées de granules pigmentaires donnant, en majorité, les réactions du fer; ce pigment se décolore presque complètement à 100°, ce qui indique une certaine instabilité de la matière colorante. L'affection pigmentaire que nous avons observée est probablement parasitaire; le pigment semble dériver, par hémolyse, de l'hémoglobine, comme dans le foie pigmenté des paludéens.

Mécanisme de la pigmentation des œufs de grenouilles (12, 16). — La pigmentation, dans l'ovaire, des œufs de grenouille, caractérisée par l'existence d'un pôle pigmenté, permet d'étudier l'origine de ce pigment. En premier lieu, l'œuf s'imprègne de pigment soluble qui colore uniformément sa périphérie ; en deuxième lieu, le pigment soluble se transforme en pigment insoluble et se fixe définitivement. Il est curieux de constater que, dans l'ovaire même, les ovules les plus pigmentés se sont atrophiés, soit que l'atrophie détermine la fixation de pigment, soit plutôt que la fixation massive de pigment provoque la mort de l'œuf.

La Pigmentation en tant que phénomène oxydasique (11, 12, 16). — Certaines constatations histologiques nous ont amené à penser que la production de mélanine résulte de l'oxydation d'un chromogène, peut-être soluble, dérivé lui-même des substances protéiques cellulaires. Il semble en effet, disions-nous en 1896, «que brusquement une granulation puisse se colorer : peut-

être cela se fait-il aux dépens d'une matière chromogène qui s'oxyde. A l'appui de cette hypothèse, nous noterons que nous avons constaté le riche pouvoir oxydant de la rétine au moyen du paraphénylène-diamine et de l'aldéhyde salicylique ». Or, depuis cette époque, cette théorie a été reprise et appuyée de faits multiples : la substance noire que l'on trouve dans la poche de la Seiche semble due, notamment, à l'oxydation de tyrosine par un ferment spécifique, la tyrosinase : il en est de même pour la production de substance mélanique dans les cultures de pyocyanique.

Si nous n'avons pu déceler cette oxydase au niveau de la peau, au niveau de la rétine, nous avons obtenu, par oxydation, la production d'une substance rouge foncé, puis brune, très probablement sous l'action d'une diastase oxydante : la chaleur supprime cette production ; mais cette oxydase n'est pas, semble-t-il, de la tyrosinase.

De la disparition du pigment mélanique par digestion cellulaire, principalement dans les leucocytes (12, 16). — A la suite d'injections de granules pigmentaires en grande quantité, ceux-ci sont résorbés, en majeure partie, par les leucocytes. On voit alors les grains de pigments devenir moins nets ; leur teinte s'atténue peu à peu et, très rapidement, on ne retrouve plus le pigment s'il y a suppuration.

Le pigment semble disparaître rapidement et ne se retrouve ensuite en aucun point du corps, malgré les quantités énormes injectées, le pigment étant probablement transformé par les leucocytes accourus.

Au niveau des capsules surrénales, on peut suivre, notamment, la décoloration et la disparition rapides des granules pigmentaires injectés.

Cette dépigmentation intracellulaire (par les leucocytes notamment) est remarquable, étant donnée la résistance à la décoloration des grains de pigment vis à vis des destructeurs chimiques les plus puissants.

De l'origine autochtone du pigment mélanique dans les cellules épidermiques et dermiques (6, 7, 12, 16). — On sait qu'il existe, actuellement, deux grandes théories sur l'origine du pigment.

Dans la première théorie, le pigment cutané est d'*origine hématique*, par transformation de l'hémoglobine : les granules pigmentaires sont ensuite transportés, par les leucocytes, aux cellules épidermiques ou dermiques sur lesquelles ils se fixent simplement.

Dans la deuxième théorie, le pigment est d'*origine autochtone :* les granulations pigmentaires sont élaborées par les cellules pigmentaires

elles-mêmes, qu'elles soient d'origine épithéliale ou conjonctive (par transformation, oxydation, etc., de substances chromogènes solubles). Dans cette hypothèse, les leucocytes pigmentifères, que l'on trouve si nombreux dans l'épiderme et le derme, n'apporteraient pas, mais emporteraient et feraient disparaître les granules issus des cellules pigmentaires. Nos recherches sont nettement favorables à la deuxième hypothèse et à l'origine autochtone du pigment cutané normal. Nous avons, notamment, constaté les faits suivants qui paraissent démonstratifs :

1° Si l'on examine une coupe de peau passant à la limite d'une tache pigmentée, on voit que, tandis qu'au centre de la tache les granules pigmentaires existent aussi bien dans les cellules épidermiques que dans les cellules dermiques et dans les leucocytes, à la limite d'extension de la tache au contraire la localisation du pigment a lieu exclusivement dans les cellules épidermiques, sans que soit encore intervenue une évacuation leucocytaire : l'intervention des leucocytes est donc tardive et le granule pigmentaire naît initialement de la cellule épidermique même.

2° Nous avons, d'autre part, greffé, chez un animal bigarré, de l'épiderme pigmenté sur peau blanche. La greffe noire se développe et grandit progressivement ; or, sur les parties en extension, les cellules épithéliales sont seules pigmentées et les leucocytes mélanifères n'interviennent, aussi, que tardivement pour éliminer le pigment épidermique.

Si l'on greffe des cellules pigmentaires conjonctives, (et non plus épithéliales), telles que les cellules choroïdiennes, les cellules conjonctives issues de la greffe sont, d'emblée, seules colorées ; par contre, l'épiderme reste dépourvu de pigments et ne paraît avoir aucune tendance à s'en charger secondairement.

3° Enfin l'injection intra-dermique d'une masse considérable de pigments n'aboutit pas à la pigmentation de l'épiderme sus-jacent, et cela alors même que les leucocytes se montrent très pigmentifères.

Le fait que la greffe d'une cellule pigmentaire suffit à transférer à sa descendance la propriété pigmentaire démontre, d'ailleurs, nettement, que la pigmentation est un attribut cellulaire, spécial à certaines cellules et se transmettant avec elles. On doit donc admettre, semble-t-il, que la pigmentation normale, épidermique ou dermique, est d'origine cellulaire autochtone. Nous pensons d'autre part, qu'il est nécessaire d'admettre deux variétés de pigmentation autochtone, l'une épidermique et l'autre conjonctive.

De l'élimination du pigment par les phanères (12, 16). — On assiste parfois à la décoloration d'une greffe pigmentée, en même temps que les poils issus de cette greffe poussent très pigmentés Il y a là, semble-t-il, un rôle d'élimination par les phanères, analogue à celui qu'elles exercent vis-à-vis de certaines substances toxiques (plomb, arsenic).

Des injections de pigment mélanique (8, 12, 16, 61). — En vue d'étudier la fixation, l'élimination, et la destruction du pigment mélanique, nous avons procédé à des injections de ce pigment dans les veines, dans le péritoine, etc.

Nous avons constaté certains faits nouveaux relatifs à la fixation, à l'élimination et à la transformation de granules injectés dans un organisme vivant :

a) Une constatation est relative à la *non-coloration de la peau après injections de granules pigmentés*. Quelle que soit la dose massive de granules pigmentaires introduits dans la circulation générale, en une ou en plusieurs fois, nous n'avons jamais obtenu la moindre coloration anormale des téguments : jamais l'examen histologique ne nous a montré de pigment mélanique dans le derme ou l'épiderme des parties blanches.

b) Une autre constatation est relative à la *fixation des pigments au niveau de différents viscères*. Cette fixation rappelle la fixation pigmentaire pathologique observée au cours du diabète bronzé.

L'organe le plus chargé en pigments, après injection dans la circulation générale, est le *foie*, qui prend de ce fait, une coloration noirâtre : le pigment s'arrête dans les capillaires radiés du lobule, comme à travers les pores d'un filtre ; il est ensuite capté par les cellules endothéliales de Kupfer, suivant un mécanisme dont nous parlerons plus loin (*fonction granulo-pexique du foie*). Dans les capillaires sanguins, les granules pigmentaires subissent, fréquemment, une agglutination analogue à l'agglutination des bactéries ou des hématies.

Au niveau du *poumon* (qui apparaît également foncé par le pigment) on observe un phénomène analogue de filtration du pigment et de captation par les leucocytes et par les cellules endothéliales : une certaine quantité de pigment est éliminée par les voies aériennes. Peut-être doit-on attribuer à l'élimination, par le poumon, de certains pigments mélaniques la présence normale de certaines granulations noires que l'on est, tout naturellement, porté à rattacher à l'anthracose.

Au niveau de la *rate*, des *ganglions*, on observe également la

fixation d'une grande quantité de pigments, en partie captés par les leucocytes.

Au niveau de l'*intestin*, on observe un certain degré d'élimination, peut-être grâce aux leucocytes : les selles sont parfois teintées par le pigment injecté.

Au niveau des *glandes digestives* (salivaires, pancréatiques, etc.), la fixation du pigment paraît beaucoup moins intense qu'elle ne l'est dans les cas pathologiques de diabète bronzé.

c) On constate parfois une *fixation anormale de pigments au niveau de certains organes* (*capsules surrénales, grand épiploon*). C'est ainsi que, dans un cas, chez un chien, il y eut, au niveau d'une des deux glandes surrénales, une fixation massive de pigment telle que la glande était entièrement noire : ses éléments cellulaires et les espaces intercellulaires étaient remplis de granules pigmentaires.

Dans un autre cas, après injection intraveineuse chez le lapin, le pigment s'était localisé, presque exclusivement, au niveau du grand épiploon, le colorant en noir. Nous aurons à revenir sur ce rôle spécial du grand épiploon, dans la fixation des corps étrangers, tel qu'il résulte de nos travaux avec Cornil.

d) *L'élimination du pigment par le rein et par le tube digestif* s'observe après injection vasculaire de pigment : les granules pigmentaires passent dans les capillaires, mais à l'état isolé, comme dans le foie, le poumon ou la rate. Les glomérules sont colorés en noir et l'on trouve des granules pigmentaires dans la lumière glomérulaire; l'élimination des granules est, d'ailleurs, *uniquement glomérulaire*, fait important au point de vue des fonctions du rein, et l'on n'en observe qu'exceptionnellement dans les tubes contournés. L'urine est brune et contient des pigments.

Au niveau du *tube digestif*, nous avons observé une élimination assez intense de granules pigmentaires, qui paraissent, en partie, transportés dans la lumière par les leucocytes : on a récemment insisté, à nouveau, sur l'élimination leucocytaire des particules solides et des micro-organismes par la muqueuse digestive.

B. — Cellule pigmentaire. — Greffes Pigmentées.

Des greffes pigmentaires (6, 7, 12, 16). — Pour étudier l'influence de la cellule elle-même sur la pigmentation, nous avons transplanté la cellule pigmentée sur un territoire non pigmenté. Avec Mlle Deflandre, nous avons

obtenu, par cette technique, des résultats dépassant la simple question de la pigmentation et qui nous ont permis d'aborder plusieurs problèmes généraux de Biologie cellulaire.

a) ***Greffes noires sur épiderme blanc chez les animaux bigarrés.*** — Sur le cobaye bigarré, la greffe d'épiderme noir sur une partie blanche de la peau donne naissance à une tache noire qui s'étend progressivement. Dans un cas, par exemple, la greffe, qui mesurait 7 mm. sur 2 le 2 octobre, en mesurait 11 sur 3 le 9 octobre, 13 sur 6 le 28 octobre, 19 sur 8 le 17 novembre, 19 sur 13 le 26 décembre, 19 sur 19 le 15 janvier; elle mesurait 20 sur 20 le 30 septembre et était, par conséquent, encore en extension au bout d'un an.

Cette extension, facile à suivre grâce à la couleur de la partie greffée, permet de mesurer la descendance des cellules noires greffées.

Puisque la greffe des cellules noires a persisté et s'est étendue progressivement, c'est donc que la pigmentation est un attribut cellulaire de la cellule transplantée. Cette simple expérience nous permet, semble-t-il, de résoudre la question, si longtemps discutée, de l'origine du pigment cutané: la pigmentation épidermique est autochtone et représente un attribut spécifique de certaines cellules. *La cellule pigmentée fait elle-même son pigment, quelle que soit d'ailleurs la substance avec laquelle elle l'élabore.*

Ces recherches ont été répétées en 1900, par le grand savant américain J. Lœb, qui a obtenu les mêmes résultats et en a poursuivi l'étude histologique.

b) ***Evolution des greffes pigmentées chez les albinos.*** — Chez les albinos, les greffes de peau noire évoluent d'une façon bien différente: au début elles augmentent très peu de dimensions, puis elles finissent par se résorber. Il est remarquable que la greffe pigmentaire évolue d'autant plus vite sur un territoire blanc que l'animal est, par ailleurs, pigmenté davantage: Chez un animal non albinos, mais à robe presque exclusivement blanche, la greffe noire évolue plus lentement que chez un animal à larges taches noires. A côté de l'influence de la greffe, on doit donc tenir grand compte de l'influence du porte-greffe, comparable à l'influence réciproque, bien connue, du microbe et de l'organisme, de la graine et du terrain.

Quelle que soit, d'ailleurs, la complexité du mécanisme, la tache noire est, chez ces animaux, une anomalie qui sort du cadre général de leur

organisation : elle est éliminée progressivement, comme sont éliminés les corps étrangers, les productions exubérantes anormales, les greffes de différents organes au sein d'autres tissus, et ce, dans un but de *défense morphologique*. On rencontre, en effet, toujours une grande résistance quand on veut changer la dominante d'un organisme quelconque.

c) ***Greffes mésodermiques pigmentaires.*** — Les cellules choroïdiennes se développent pendant un certain temps et s'accroissent; puis elles disparaissent ultérieurement, parfois après un très long temps : nous avons, sur nous-même, greffé sur la peau de la jambe des cellules choroïdiennes, immédiatement après l'énucléation chirurgicale d'un œil. Or cette greffe, qui s'est d'abord développée, a augmenté de dimensions et a produit une tache noire en extension, très légèrement saillante, qui a persisté plus d'un an et demi; puis elle a rétrocédé peu à peu et a mis trois ans à se résorber complètement.

d) ***Examen histologique des greffes pigmentaires.*** — L'examen histologique d'une greffe en extension précise certaines données relatives au rôle spécifique de la cellule dans la pigmentation. Il montre qu'au début d'une greffe épidermique le pigment est uniquement localisé dans les cellules épidermiques et qu'il n'y en a pas dans le derme; ce n'est qu'ultérieurement (lorsque la greffe a grandi et s'est épaissie), que l'on observe une pigmentation dermique, après résorption leucocytaire.

Lorsque l'on a affaire, au contraire, à une greffe pigmentaire d'origine mésodermique (cellules choroïdiennes, par exemple), le pigment se trouve, non plus dans les cellules épidermiques, mais dans les cellules du derme qui sont seules pigmentaires.

Ce fait montre que la conservation des propriétés pigmentaires reste un attribut spécifique de la cellule greffée.

Applications de la méthode des greffes pigmentées à différents problèmes de Biologie générale (12). — La technique des greffes pigmentaires permet de suivre, macroscopiquement, le devenir d'une greffe et de résoudre, par là même, certains problèmes encore contestés sur la persistance des cellules transplantées : si la tache noire augmente, c'est que la greffe persiste et grandit ; si elle diminue c'est que le tissu greffé disparaît.

α ***Évolution générale des greffes.*** — L'évolution d'une greffe peut donc

être suivie macroscopiquement, la descendance d'une cellule greffée étant mesurée par le décalque de la tache noire. On constate ainsi, d'une façon manifeste, l'implantation et la prolifération définitives d'un tissu transplanté au sein d'un autre organisme. L'épiderme greffé prolifère par voie de division indirecte et surtout directe; il empiète sur l'épiderme non pigmenté et le supplante.

L'accroissement, l'état stationnaire, la résorption de cette greffe dépendent d'une série de facteurs tenant, les uns à l'épiderme greffé, à sa vitalité, à sa virulence ; les autres à l'organisme porte-greffe, à sa vitalité et à ses réactions défensives.

La méthode des greffes pigmentaires permet, d'autre part, de suivre, pendant longtemps, l'évolution d'une cellule et de sa descendance. Elle est, par là même, susceptible de nous renseigner sur la vitalité d'un élément cellulaire, sur les modifications imprimées à cette vitalité par tel ou tel facteur (conditions nutritives, infections, intoxications, etc.)

β ***Sénescence cellulaire***. — Parmi les multiples applications que l'on peut faire de cette méthode, nous signalerons, particulièrement, l'étude de la sénescence cellulaire. Si l'on fait, sur le même animal, une série de greffes pigmentées, empruntées à des nouveau-nés, à des animaux adultes, et à de vieux animaux, on constate facilement que les greffes pigmentées des jeunes animaux grandissent beaucoup plus vite que celles des adultes, et, surtout, que celles des vieillards. Si l'on greffe une parcelle d'épiderme noir emprunté à un vieil animal sur des porte-greffes jeunes, cette greffe sénile rétrocède et s'atrophie d'autant plus vite que l'organisme porte-greffe est plus jeune et plus vigoureux.

Inversement, une greffe, transplantée d'un jeune animal sur un vieux se développe d'abord ; mais bientôt, elle ne rencontre que de médiocres conditions et son développement se ralentit.

La cellule porte donc en elle-même (en dehors de toute cause générale), des signes de sénilité que notre méthode met directement en évidence (contrairement à la théorie de Metchnikoff sur la vieillesse).

Il y a à tenir compte, à la fois, dans le problème de la sénilité, de la sénescence cellulaire et des conditions défectueuses de la vie cellulaire dans l'organisme du vieillard.

γ ***Passages en série des greffes pigmentaires, etc.*** — Parmi les nombreuses applications de la méthode des greffes pigmentaires, nous signalerons nos

tentatives de greffes en séries, faites pour tâcher d'augmenter la vitalité (nous dirions volontiers la virulence) de ces cellules, et pour les faire sortir de leur type normal, suivant une méthode usuelle en bactériologie.

Or, bien loin d'obtenir une augmentation de la vitalité des greffes transplantées en séries, nous avons obtenu, au contraire, une diminution rapide de cette vitalité, caractérisée, aux 3e et 4e greffes, par une croissance de plus en plus lente, aux cinquième et sixième passages par l'atrophie définitive de la greffe.

Des phénomènes semblables ont été récemment retrouvés par Mlle Krongold, dans sa thèse de doctorat ès sciences.

d) ***Influences toxiques, infectieuses, etc. sur la croissance des tissus.*** — Nous avons fait, avec la même technique, de nombreuses expériences sur l'influence de la nutrition, de certaines substances thérapeutiques, de certaines infections et intoxications, relativement à l'accroissement des greffes pigmentées. Nous signalerons les applications thérapeutiques relatives à l'influence de certaines substances cicatrisantes (gélatine, sérum, extraits d'organes, de peau, etc.) sur l'extension des greffes, comme démonstration de leur action sur la prolifération cellulaire : nos expériences avec les extraits d'organes et le sérum notamment, ont été confirmées par la technique des cultures cellulaires de Carrel.

De la vitalité particulière des cellules pigmentées (6, 7, 12). — D'une façon générale, une cellule pigmentifère paraît avoir une vitalité supérieure à celle d'une autre cellule non pigmentée. En effet, toutes choses égales d'ailleurs, la greffe d'une cellule pigmentée au milieu de cellules blanches se traduit par une extension de la tache noire. Dans la lutte vitale intercellulaire, les cellules pigmentées se substituent donc aux cellules blanches dont elles prennent la place.

Cette constatation est corroborée par d'autres observations relatives aux limites normale des territoires blancs et noirs chez les animaux bigarrés. En cet endroit, les cellules pigmentées et non pigmentées se maintiennent en équilibre permanent : or, si l'on rompt cet équilibre par une cautérisation ignée, par une perte de substance locale, par l'action d'agents chimiques, etc., aboutissant à une réparation épidermique locale, les cellules pigmentées prolifèrent plus vite que les cellules blanches, à tel point que la peau noire, après réparation, empiète sur la peau blanche,

forme un prolongement noir à ce niveau et recule, à son profit, la limite antérieure. L'activité vitale proliférative de la cellule noire paraît donc supérieure à celle de la cellule blanche.

Ces expériences sont d'accord avec ce que l'on sait de la dégénérescence et de la moindre résistance des animaux albinos. Les infections, notamment, évoluent souvent plus rapidement et plus sérieusement chez les animaux albinos que chez les animaux pigmentés.

A l'appui de nos recherches, vient le fait, sur lequel on a beaucoup insisté depuis quelques années, que l'hyperpigmentation due à l'héliothérapie marche de pair avec une augmentation de résistance de l'organisme (à l'infection tuberculeuse notamment), et peut lui servir, en quelque sorte, de mesure.

Il semble donc que, d'une façon générale, la pigmentation soit liée à un surcroît d'activité cellulaire, quelque soit le rapport de concomitance ou de cause à effet unissant ces deux phénomènes.

Nerfs chromato-moteurs

Mouvements des chromatoblastes. Nerfs chromato-dilatateurs et chromato-constricteurs. — La visibilité des cellules pigmentaires permet d'étudier facilement sous le microscope, à l'état vivant, les diverses phases de leurs mouvements protoplasmiques et les influences nerveuses qui agissent sur eux. L'action des nerfs chromato-moteurs, étudiée par Phisalix sur les organes chromato-musculaires des animaux inférieurs, a été étudiée, pour la première fois, par nous sur le *mouvement d'un protoplasme* non musculaire.

a) ***Mouvements protoplasmiques des chromatoblastes de la grenouille.*** — Nous avons pris pour objet d'étude la membrane interdigitale de la grenouille, que l'on peut observer indéfiniment, à l'état vivant, étalée et tendue sous le microscope.

Sur une grenouille foncée, que l'on fait s'éclaircir grâce au chorhydrate d'aniline, on voit que la complexité, presque inextricable au début, des prolongements chromatoblastiques se simplifie rapidement : au bout d'une demi-heure, les prolongements sont très distincts ; de place en place, apparaissent des interruptions brusques, fragmentant des îlots de granules colorés, indépendants en apparence. Si la dose est faible, le phénomène s'arrête là : peu à peu, les boyaux granuleux se rattachent les uns

aux autres et au corps cellulaire central et, après quelques heures, la cellule a repris son extension initiale. Si la dose est forte, la fragmentation des prolongements continue ; ceux-ci se vident complètement de leur pigment, puis se rétractent ; la cellule même rentre ses angles, se fonce et constitue une masse noire amorphe. Mais si on attend quelques heures ou si l'on fait agir une substance chromo-dilatatrice (comme le nitrite d'amyle), on voit partir de cette masse de nouveaux prolongements qui, généralement, occupent la place des anciens, mais qui parfois paraissent différents de siège ou multiples. L'étalement se poursuit ; les granules pigmentaires reprennent, un à un, leur place dans les prolongements et le chromatoblaste, épanoui, redevient aussi complexe qu'au début.

Si l'on cherche à analyser le mécanisme de ces mouvements, on voit que, dans un premier stade, le bras protoplasmique persiste (puisqu'il est encore indiqué par les jalons pigmentaires qui circulent d'un amas à l'amas suivant) : il y a, à ce moment, rétraction des granules à l'intérieur du protoplasma, celui-ci restant partiellement en place : ce transport des granules pigmentaires dans le protoplasme peut être rapproché de ce qui se passe dans les cellules rétiniennes. Dans un deuxième stade (les granules une fois évacués des bras) il y a rétraction des bras eux-mêmes, comme le prouvent la nouvelle forme et le nombre, parfois différent, des expansions nouvelles.

Cette rétraction des prolongements protoplasmiques est commandée par le système nerveux : en effet, par la méthode de Ramon-y-Cajal, on décèle un très riche plexus nerveux qui entoure les chromatoblastes, sans pénétrer dans la cellule ni dans ses prolongements (puisque ceux-ci n'ont pas une forme stable). L'agent nerveux impressionne donc à distance la cellule et ses pseudopodes sans contact neuro-cellulaire direct.

L'étude de ces problèmes de dynamique cellulaire, si difficile à aborder à l'état vivant, est, en pareil cas, rendue possible par la coloration naturelle des granules pigmentaires qui rendent visibles les prolongements protoplasmiques vivants et mobiles.

b) ***Nerfs chromato-dilatateurs et chromato-constricteurs.*** — L'étude des modifications de volume et de forme des chromatoblastes, provoquées par divers excitants physiques ou chimiques, nous a permis de mettre en évidence, chez la grenouille, deux espèces de nerfs antagonistes et que nous pouvons appeler, par analogie avec les nerfs vaso-moteurs, les uns *nerfs chromato-dilatateurs* (car leur excitation détermine l'extension des

bras et le mouvement centrifuge des granules pigmentaires), les autres *nerfs chromato-constricteurs* (car leur excitation détermine la rétraction protoplasmique des bras et le mouvement centripète des granules pigmentaires). Ces nerfs sont généralement associés, en proportions variables, dans les principaux troncs nerveux (comme les vaso-moteurs d'ailleurs), ainsi que nous l'avons démontré par la section et l'excitation de différents nerfs (sciatique, gaine périartérielle, moelle, etc.), et par l'action consécutive des agents chimiques, constricteurs ou dilatateurs.

c) **Du *réflexe chromato-moteur* de la *rétine et de la peau*.** — L'excitation des nerfs chromato-moteurs a principalement pour point de départ un réflexe lumineux tel que l'animal modifie sa couleur suivant l'impression rétinienne qu'il reçoit et la coloration du fond sur lequel il se trouve.

Si l'on rend une grenouille aveugle, ce réflexe cesse et la coloration de l'animal n'est plus en relation avec l'éclairage du fond sur lequel on le met. Mais, après quelque temps, les mouvements des chromatophores sont à nouveau impressionnés par l'éclairage du milieu. Il y a eu, probablement, éducation d'un réflexe cutané de suppléance ; car la projection de faisceaux lumineux non calorifiques sur la peau détermine, localement, les mouvements des chromatoblastes. La peau paraît donc susceptible d'être impressionnée directement par les rayons solaires et de déterminer une excitation réflexe des nerfs chromato-moteurs.

d) ***Des agents physiques et chimiques impressionnant les nerfs chromato-moteurs.*** — Nous avons étudié l'action d'un assez grand nombre de substances sur l'innervation chromato-motrice.

Parmi les *constricteurs*, nous citerons le *chlorhydrate d'aniline*, la *nicotine*, *l'ergotine*. Leur action est assez lente, puisque l'éclaircissement ne devient très manifeste qu'après une demi-heure. *L'iodure de potassium*, la *santonine*, etc., font également pâlir la grenouille.

Parmi les *dilatateurs*, nous avons étudié, principalement, le *nitrite d'amyle* qui fonce l'animal (et qui agit, à la fois, comme vaso et comme chromo-dilatateur), l'*éther*, les *carbonates*, etc.

Les sels ont une action différente, suivant la concentration de leurs solutions.

De la coloration des graisses par les lutéines (12, 16). — Nous avons étudié un autre type de pigmentation réalisé par la coloration des graisses au moyen de pigments solubles dans ces graisses. On sait que certaines subs-

tances colorantes (les lutéines, etc.), se dissolvent avec prédilection dans les graisses et leur communiquent une teinte jaune ou rougeâtre. Nous avons pu provoquer artificiellement cette coloration par des injections répétées de lutéine d'œuf : chez les souris blanches et chez les lapins, nous avons constaté que les masses adipeuses sous-cutanées et péritonéales devenaient alors très pigmentées et prenaient une belle coloration jaune d'or. Nous n'avons pas obtenu de modifications dans la couleur de l'épiderme.

Nous avons obtenu, depuis, de belles colorations électives des graisses, *in vivo*, par diverses couleurs solubles dans les graisses, telles que le scarlach, ce qui nous a permis d'aborder certains problèmes relatifs à l'accumulation des réserves graisseuses.

D. — Signification générale de la pigmentation

La pigmentation est une réaction générale de défense de l'épiderme. — La pigmentation représente une fonction de défense contre les rayons lumineux, et, particulièrement, contre les rayons chimiques. La peau se défend contre ces rayons par l'élaboration d'un pigment qui les intercepte et qui protège ainsi les parties sous-jacentes. Aussi les animaux les plus exposés au soleil sont-ils les plus pigmentés.

Le plus souvent, il s'agit alors de pigment mélanique ; mais, dans les cas pathologiques, la pigmentation de défense peut être beaucoup plus rapidement obtenue aux dépens du sang. Le mécanisme de la pigmentation, dans les cas d'érythème solaire ou de pellagre, est particulièrement curieux à cet égard.

La pigmentation est, par suite de son utilité même, devenue une réaction habituelle des cellules épidermiques à toute excitation violente, une défense pigmentaire : dans tous les cas où la peau est attaquée, alors même que les rayons solaires n'interviennent plus en rien (frottements, vésicatoires, parasites, etc.), elle réagit par une défense pigmentaire : d'où l'explication d'un grand nombre de mélanodermies pathologiques.

Si l'organisme est affaibli (dans les cachexies par exemple, et notamment dans la tuberculose), la peau, particulièrement fragile, se défend énergiquement et exagère sa pigmentation. Aussi la plupart des cachexies entraînent-elles un certain degré de pigmentation épidermique, dont le mécanisme de production varie mais qui a pour but la défense de l'épiderme contre les injures extérieures. Il faut, en effet, distinguer la raison

d'être des pigmentations pathologiques et le mécanisme (hémolytique ou autre) qui les réalise.

Phylogéniquement la pigmentation semble dérivée de l'élimination, par la peau, de produits toxiques (2, 6). — On peut se demander si, au cours du développement phylogénique, certaines substances toxiques, primitivement éliminées par la voie cutanée, n'ont pas, incidemment, servi à protéger l'organisme en le colorant, en interceptant des rayons lumineux, ou en dissimulant l'animal. L'élimination de ces substances toxiques aurait ainsi, indirectement, amélioré les conditions de la lutte pour la vie et se serait alors progressivement complétée et développée dans la série animale. Il n'est pas rare, en effet, chez les animaux inférieurs, de constater des pigments toxiques éliminés par les téguments (urates chez les Lépidoptères ; sécrétion jaune des Limax, etc.). Ultérieurement, ces produits d'excrétion, devenus utiles en tant que pigments, ne seraient plus éliminés par la peau et se fixeraient sous une forme insoluble qui annihile leur toxicité. Pareille théorie a été reprise récemment par Borrel.

CHAPITRE II

RECHERCHES SUR LES GREFFES CELLULAIRES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nous avons été amené, par nos recherches sur la pigmentation et les greffes pigmentaires, à nous occuper des problèmes relatifs à la *transplantation cellulaire* et aux *conditions générales de vie et de prolifération des cellules greffées*. La méthode des greffes pigmentaires nous a permis. notamment, de suivre l'évolution d'une « inoculation cellulaire » dans des conditions très diverses et d'étudier le devenir, à longue échéance, des cellules greffées, suivant la qualité de la greffe et du terrain.

D'autres recherches nous ont conduit à étudier les *greffes autoctones spontanées* comme un processus habituel des régénérations, tant au niveau des téguments que des muqueuses : certaines cellules, détachées des bords et transportées spontanément (par décalque notamment) au centre d'une plaie, y constituent autant de centres nouveaux de prolifération, processus naturel non encore décrit qu'il y a lieu d'imiter thérapeutiquement.

L'évolution des *greffes muqueuses expérimentales* nous a, d'autre part, donné des résultats susceptibles d'applications à la thérapeutique chirurgicale : au niveau de l'estomac, de la vessie, de la vésicule, ces greffes évoluent, grandissent et abrègent le temps de la réparation. Ce procédé est, notamment, applicable au traitement des pertes de substance muqueuse, des ulcères gastriques par exemple.

D'autre part, l'évolution des greffes muqueuses, fixées sur le péritoine ou à l'intérieur d'un organe comme le foie, donne lieu à la production d'*adénomes kystiques et polykystiques*, qui éclairent d'un jour nouveau la genèse de cette variété si particulière de tumeurs.

Enfin, l'évolution de *greffes glandulaires* (foie, reins, etc.) nous a donné, d'autre part, des résultats intéressants, bien que, le plus souvent, ces greffes rétrocèdent rapidement; néanmoins, nous avons ainsi obtenu la production de petits adénomes et de formations prolifératives particulièrement instructives en ce qu'elle devient plus ou moins du type normal.

A. — Greffes cutanées, (6, 7, 12, 16).

Evolution des greffes cutanées. — Nous avons déjà résumé nos travaux sur les greffes pigmentaires et leurs conséquences relatives à l'évolution tardive des greffes cutanées. Nous avons, grâce à cette technique, pu suivre, de par la couleur de la greffe, la progression ou la régression ultérieure de celle-ci, dans telle ou telle condition physiologique. Cette étude des greffes pigmentaires a donc un intérêt, non seulement pour l'étude de la pigmentation, mais aussi pour celle de la nature, de l'évolution et du pronostic des greffes épidermiques.

Nous avons montré, notamment, l'évolution entièrement différente des greffes suivant qu'il s'agit de greffes autoctones ou hétéroctones, suivant certaines conditions humorales du porte-greffe, suivant la vitalité du greffon, etc. Ces différents points ont, depuis nos recherches (1896), fait l'objet d'un grand nombre de travaux.

Processus de greffes spontanées dans les plaies cutanées étendues. — Nous avons constaté que, dans les plaies étendues des téguments, *il y a spontanément transport, à distance, de cellules épidermiques* à partir des bords de la plaie (où les cellules deviennent moins adhérentes et que le moindre contact ou le moindre frottement transportent) vers le centre de la plaie. Elles y adhèrent, s'y greffent, y prolifèrent et deviennent, par là-même, autant de centres nouveaux de régénération.

Nous avons pu mettre en évidence ce mécanisme chez l'homme, sur une plaie large de plus de 15 centimètres ayant intéressé toutes les parties superficielles jusqu'aux couches musculaires sous-jacentes, plaie pour laquelle on ne pouvait, par conséquent, pas invoquer la persistance de replis épidermiques profonds : or cette plaie, nous avons constaté, en différents points centraux, l'apparition de bourgeons épidermiques, isolés du reste de l'épiderme et dont l'origine par greffe spontanée était démontrée par là-même.

Nouvelle méthode de greffes cutanées par les cellules épidermiques des poils (6, 12 et 162). — Cette méthode, appliquée par nous sur divers cas en 1896, a fait, plus récemment, l'objet de nouvelles recherches. Elle s'appuie sur le fait que les cellules vivantes des poils sont d'origine épidermique et susceptibles de se transformer, à nouveau, en cellules épidermiques cuta-

nées. Ces cellules sont, d'autre part, peu fragiles et habituées à une nutrition minime.

Le *modus faciendi* est très simple : on arrache au sujet lui-même un certain nombre de cheveux avec leur bulbe, que l'on coupe en petits fragments fins, principalement au voisinage du bulbe; on saupoudre diverses régions de la plaie avec ces fragments en assez grande quantité. Au bout de quelques jours, s'individualisent, en ces points, des îlots épidermiques, qui augmentent rapidement de dimensions et finissent par se rejoindre en raccourcissant ainsi la durée de la réparation.

Un de nos cas les plus nets est celui d'un jeune enfant qui, à la suite d'un vésicatoire mis en ville, eut une énorme plaie du thorax, pour laquelle il entra à l'hôpital Trousseau. Nous lui fîmes, dans une partie seulement de cette plaie bien détergée, des greffes avec des bulbes coupés de ses propres cheveux et nous vîmes apparaître, au bout de quelques jours, des îlots épidermiques très nets, alors que le reste de la plaie n'en présentait pas : ces greffes évoluèrent rapidement, ainsi que l'ont montré des décalques faits de deux en deux jours. A l'hôpital Tenon, nous avons vu, de même, sur un vaste ulcère variqueux, une série d'îlots épidermiques dérivés de poils dont nous avions saupoudré la plaie.

Cette méthode tire son intérêt de ce que le greffon est obtenu facilement et abondamment, chez le sujet lui-même, son obtention n'exigeant aucun traumatisme. Elle a, de plus quelqu'intérêt scientifique, quant à la différenciation des principales cellules épidermiques.

B. — Greffes muqueuses (23, 29, 36, 48).

Processus des greffes spontanées dans les plaies muqueuses. — Notre attention a été attirée, sur les processus spontanés de greffes muqueuses. au cours des études que nous avons poursuivies, avec Cornil, sur la réparation de diverses cavités. Nous avons, en effet, constaté un processus très curieux de décalque et de greffe spontanée des cellules épithéliales sur les nouvelles parois fibrineuses, épiploïques, etc., qui reconstituent ces cavités. Ce processus, très net, a pour but d'essaimer de multiples centres de reproduction épithéliale et de raccourcir ainsi la durée de la réparation. Il est, par là même, analogue à celui que nous venons de décrire pour la peau.

De la méthode des greffes muqueuses dans les pertes de substance chirurgicales. — Nous basant sur ces recherches, nous avons préconisé l'emploi de greffes épithéliales au niveau des muqueuses, principalement sur l'épiploon utilisé pour obturer une plaie et compléter la cavité. Des expériences réalisées à cet effet nous ont montré que ces greffes, même très petites lors du transplant, pouvaient évoluer assez facilement et simplifier beaucoup la régénération d'une nouvelle paroi.



Fig. 1 — Photographie de greffes de muqueuse gastrique sur un large ulcère de l'estomac (dix jours).

Nous avons, d'autre part, étudié attentivement la question des greffes muqueuses au niveau de vastes ulcérations de l'estomac pour en faciliter la réparation.

Sur les greffes vésicales et sur la formation de cavités kystiques et polykystiques (73). — La faculté qu'ont les diverses cellules animales de se greffer et de proliférer après transplantation paraît être en raison inverse de leur fragilité et de leur différenciation.

Si les cellules épidermiques se greffent facilement, prolifèrent activement et donnent naissance à une colonie souvent définitive (ainsi que nous l'avons constaté par la technique des greffes pigmentées); si, par contre, les cellules glandulaires, très fragiles et hautement différenciées, du foie ou du rein, ne donnent qu'un greffon de peu de vitalité, les cellules des diverses muqueuses ont une résistance intermédiaire qui en permet encore la greffe dans des conditions de transplant relativement assez médiocres. Nous avions, d'ailleurs, avec Cornil, attiré l'attention sur les processus de

greffe spontanée par décalque, dont on observe l'évolution au cours de la réparation des canaux et cavités muqueuses.

Dans des expériences directes de greffe, nous avons transplanté un lambeau de muqueuse vésicale à la surface séreuse de l'estomac ou de l'intestin et avons été témoin de son développement.

Pour fixer le greffon sans interposition de corps étranger, nous avions soin de l'engager sous une boutonnière constituée par le soulèvement de la séreuse au moyen d'un bistouri passé en séton.

De ces greffes, celles que l'on pratique d'un animal à un autre d'espèce différente (*hétéro-greffes*) échouent constamment; sur un autre animal de même espèce (*iso-greffes*), elles échouent très souvent; au contraire, celles faites sur l'animal lui-même (*auto-greffes*) prolifèrent.

Ces greffes peuvent, sur une cavité reconstituée, tapisser la surface de cette cavité. A plat, sur une surface comme la séreuse intestinale, ou en profondeur dans un tissu comme le foie, elles ne peuvent se développer de même et *déterminent alors* après quelques jours la *production* de *cavités kystiques ou polykystiques*, parfois de grande taille, que l'on retrouve même après de longs mois.

Le contenu des kystes est représenté par un liquide clair, contenant du mucus. Sa paroi est constituée par un stroma conjonctif, s'organisant grâce à l'adhérence de l'épiploon ou aux adhérences fibrineuses. Elle est tapissée d'un épithélium qui couvre toute la cavité kystique, reposant parfois directement sur l'épiploon.

Au niveau du greffon, on observe souvent (principalement sur les bords) une végétation extrême de l'épithélium: stimulé par la transplantation, celui-ci s'épaissit en un grand nombre de couches; il bourgeonne, pousse des prolongements multiples, différemment contournés, ayant un aspect particulièrement vivace et prolifératif qui donne des figures pseudo-néoplasiques. Ces végétations donnent lieu à la formation de petits kystes secondaires, démontrant la nature proliférative de ces formations.

Sur l'évolution des greffes de muqueuse gastrique (73, 121, et thèse Tixier, 1908). — En appliquant à la muqueuse gastrique la méthode générale que nous avons donnée pour le transplant des greffes muqueuses, nous avons obtenu la reprise et la prolifération des cellules transplantées, avec quelques particularités remarquables.

Un premier résultat, conforme à celui que nous avions antérieurement obtenu avec les autres greffes, a trait à la différence d'évolution de ces

greffes suivant qu'elles sont transplantées sur l'organisme même qui les a fournies (*auto-greffes*), sur un organisme de même espèce (*iso-greffes*) ou sur un autre animal (*hétéro-greffes*). Dans le premier cas, la reprise et le développement de la greffe constituent la règle générale : nous avons obtenu ainsi plus de vingt kystes gastriques, d'âge et de dimensions variées, dans des conditions très diverses. Sur un autre animal de même espèce, la reprise, après même technique, est déjà beaucoup plus rare

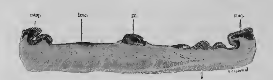


Fig. 2. — Greffes de 10 jours sur ulcère gastrique. Coupe transversale de l'ulcère, grossie trois fois : les bords de la muqueuse (*muq.*) et la greffe (*gr.*) sont en extension et réparent la large perte de substance.

(1 sur 15). Sur un animal d'une autre espèce, la reprise est tout à fait hypothétique : elle est, en tous cas, impossible pour les espèces courantes de laboratoire.

Les conditions d'*âge* sont aussi importantes : les cellules provenant d'animaux jeunes prolifèrent mieux et donnent des kystes plus volumineux que les cellules provenant d'animaux âgés. Nous retrouvons ici les constatations déjà faites à propos des greffes pigmentées.

L'*emplacement* même des greffes a son importance. Au niveau de l'épiploon ou du mésentère, les greffes évoluent assez rarement et la formation de kystes est exceptionnelle. A la surface externe du gros intestin et surtout du rectum, les greffes évoluent difficilement et tendent à se résorber. A la surface externe de l'estomac, on observe souvent (mais avec une certaine irrégularité) un beau développement kystique.

Au contraire, sur la surface séreuse, bien vascularisée, de l'intestin grêle, le succès des greffes est la règle. En profondeur, dans le foie ou la rate, le développement ultérieur est facile : la greffe, en évoluant, produit une cavité, kystique ou polykystique, de dimensions variables. Parfois de la grosseur d'un grain de mil, ces cavités peuvent atteindre le volume d'une noix, de 2 centimètres de diamètre ; elles sont uni ou multilobées,

reposant par une large base ou pédiculées. Le kyste est rempli d'un liquide transparent, filant, contenant des flocons de mucine et très tendu ; sa réaction est alcaline ; il ne contient jamais ni acide chlorhydrique ni pepsine.

L'*examen histologique* montre que la base d'implantation est constituée par l'intestin (à la surface externe duquel on a pratiqué la greffe), refoulé en cupule : le dôme est constitué par l'épiploon ou par le pont séreux que nous avons soulevé (pour passer la greffe au-dessous de lui et la maintenir), parfois par organisation d'une membrane fibrineuse.

Cette paroi est tapissée d'épithélium sur toute sa surface. Sur l'emplacement de la greffe, on retrouve la muqueuse ancienne du greffon, habituellement très simplifiée et en transformation mucoïde (transformation qui, on le sait, s'observe au cours de la plupart des gastrites chroniques). L'élément épithélial muqueux de revêtement s'est développé aux dépens des éléments plus différenciés ; les glandes se sont, en partie, résorbées ou elles se sont dilatées, constituant de véritables petits kystes secondaires. On n'observe, d'ailleurs, aucune infiltration leucocytaire inflammatoire de quelque importance ; il y a une assez grande quantité de mastzellen.

Sur la paroi supérieure, entièrement néoformée, du kyste, existe un épithélium de revêtement dérivé de l'épithélium stomacal, mais mécaniquement aplati par la pression du kyste et simulant, au début, un endothélium. Sur les pièces plus anciennes (plus d'un mois), l'épithélium nouveau s'est densifié et relevé sous l'influence des pressions latérales. Plus tard encore, se constituent des invaginations glandulaires, tapissées de cellules muqueuses ; ces invaginations aboutissent même parfois à la formation de nouveaux kystes, accolés au premier. Il en résulte des *productions polykystiques*, analogues à celles que l'on trouve dans certains kystes pathologiques.

Il est très vraisemblable que le développement d'une greffe muqueuse aboutit à la production d'une cavité kystique par suite de la propriété des cellules muqueuses de rester des cellules de surface, isolées de l'autre paroi grâce à l'interposition du mucus sécrété : la non-adhérence de la nouvelle muqueuse aboutit nécessairement à la production d'une cavité.

Dans ces cavités, la muqueuse gastrique se simplifie et perd sa différenciation glandulaire, anatomique et fonctionnelle, en même temps que se produisent des formations kystiques et polykystiques secondaires.

La question des greffes de muqueuse gastrique sur des ulcères expérimentaux a été reprise par nous, en 1908, et a fait l'objet d'un autre mémoire, ainsi que de la thèse de notre élève Tixier. Nous avons constaté

que l'on peut, par greffe de muqueuse, hâter considérablement la cicatrisation d'un ulcère; des figures histologiques montrent la reprise et le développement progressifs des greffes sur le fond de l'ulcère.

Non seulement on peut obtenir des greffes par apposition *directe* de muqueuse gastrique sur le fond de l'ulcère; mais encore, on peut, en

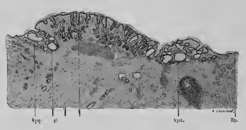


Fig. 3. — Détails, à un plus fort grossissement, d'une greffe muqueuse sur ulcère gastrique. Elle comprend un épithélium de surface en extension sur les bords (*Ep.*), des invaginations glandulaires (*gl.*) et un certain nombre de cavités à tendance kystique (*kyst.*).

faisant *ingérer* des fragments de muqueuse, assister à leur adhérence sur le dépoli de l'ulcère, constituant ainsi des îlots de prolifération ultérieure. Nous reviendrons sur ces recherches au point de vue thérapeutique.

Sur l'évolution des greffes de muqueuse biliaire (79). — Parmi les greffes de muqueuses que nous avons étudiées, celles de muqueuse biliaire, tout en se comportant, d'une façon générale, comme les précédentes, présentent cependant certaines particularités. Elles prolifèrent, en effet, à la fois en surface et en profondeur et poussent des prolongements tubaires et des arborisations très caractéristiques.

A la surface de l'intestin, les greffes, insérées sous une bride séreuse, se développent rapidement et déterminent de petites tumeurs locales, de volume variant entre celui d'un pois et celui d'un gland : elles sont fréquemment pédiculées, constituant ainsi une petite *vésicule*, libre sur tout son pourtour, flottant dans la cavité péritonéale. D'autres adhèrent fortement à leur base d'insertion et présentent alors plusieurs cavités kystiques juxtaposées, véritables *adénomes polykystiques*.

Au sein du parenchyme hépatique, les greffes que nous avons réalisées donnent des *polyadénomes kystiques*, gros parfois comme un gros pois, développés en plein parenchyme hépatique, ayant l'apparence parfois de petits angiomes biliaires.

Ces cavités sont tapissées d'un épithélium extrêmement vivace, qui prolifère très activement en surface et en profondeur, sous forme d'arborisations et d'invaginations. L'ensemble de la tumeur donne l'impression d'une masse colloïde, semi-solide, riche en mucus, dans laquelle se font facilement les végétations et les arborisations, si délicates, de l'épithélium.

L'épithélium biliaire apparaît donc comme remarquablement résistant et proliférati, malgré la facilité de sa desquamation normale.

L'étude des réparations et des régénérations de la vésicule nous a montré, de même l'extrême intensité et l'extrême activité proliférative de la muqueuse biliaire.

C. — Greffes glandulaires (42, 47, 48).

Nous avons étudié, dans un grand nombre d'expériences, la greffe de cellules plus différenciées que celles de la peau ou des muqueuses.

Greffes hépatiques et rénales. — Nous avons particulièrement étudié les greffes de cellules hépatiques et rénales.

Ces greffes sont beaucoup plus fragiles que les précédentes, ce qui se comprend facilement, étant données la différenciation et la complexité plus grandes de leurs cellules : aussi échouent-elles le plus souvent.

Lorsque les greffes évoluent, elles rétrocèdent généralement au bout d'un certain temps et disparaissent.

Elles peuvent cependant donner lieu, parfois, à des phénomènes de prolifération curieux, mais presque uniquement chez l'animal même qui les a fournies (autogreffes). En insérant de très minces parcelles de substance hépatique ou rénale, sur le péritoine, préalablement dépouillé de son endothélium, nous avons souvent obtenu une prolifération cellulaire assez importante, déterminant des amas colorés en brun et bien reconnaissables au microscope : mais ces greffes ne dépassent pas une certaine limite et, généralement, rétrocèdent au bout de quelque temps. Nous avons constaté, dans ces greffes, un curieux travail de réorientation vasculaire qui aboutit à une ordination spéciale, analogue à celle de l'adénome.

Dans une deuxième technique, nous détachions, grâce à un petit

appareil très simple, construit par Collin, un cylindre de foie ou de rein, à l'emporte-pièce, en le sectionnant à sa base : puis nous le réimplantions sur place ou en un autre point, ou même à l'intérieur d'un autre organe où il remplaçait un cylindre analogue.

Très généralement, le cylindre ainsi greffé subit une nécrobiose et il s'organise ultérieurement, à sa place, un tissu de sclérose; mais parfois les cellules épithéliales persistent assez longtemps; parfois même on assiste à des signes non équivoques de prolifération.

Enfin, dans quelques cas assez rares, nous avons obtenu des formations épithéliales extrêmement curieuses, se rapprochant de l'*adénome :* ces formations sont plus rares au niveau du foie qu'au niveau du rein. Dans un de nos cas, au niveau du rein, nous avons obtenu un très bel *adénome kystique*. René Marie a obtenu également, avec notre technique, une transformation adénomateuse typique du cylindre greffé.

Dans nos greffes de foie, les figures étaient caractérisées par un développement adénomateux exubérant des cellules hépatiques, leur ordination en lobules n'étant plus reconnaissable.

D. — Greffes complexes

Greffe totale d'un doigt détaché par un couteau à cuir (22). — Nous avons publié l'histoire d'un jeune ouvrier, venu à l'Hôtel-Dieu, immédiatement après l'amputation totale de la dernière phalange d'un doigt par un large couteau à cuir. Le doigt que le malade avait apporté, soigneusement plié dans du papier, fut réimplanté, l'accolement des deux surfaces de section étant réalisé par une épaisse couche de gélatine, qui servait de colle, et fixé par des attelles de carton. Le doigt, ainsi greffé, reprit progressivement vie, l'ongle tomba; un autre poussa à la place; la peau se renouvela et le malade garda définitivement son doigt greffé, mais ankylosé et légèrement atrophié.

Ces greffes totales sont ainsi possibles, même avec une vascularisation de fortune.

Essais d'anastomoses vasculaires entre la greffe et le greffon. — Nous avions, à cette époque (1897), tenté maints procédés pour rétablir la circulation par anastomoses entre les vaisseaux de la greffe et ceux du greffon. Nous avons, notamment, imaginé de petits appareils, à l'image du bouton de Murphy, en substance résorbable (sucre candi). Nous avons, de même,

introduit, entre les deux vaisseaux, des pièces intermédiaires constituées par des artères desséchées et durcies, qui ont l'avantage de ne pas faire coaguler le sang. Si nous avons eu ainsi quelques résultats, le plus souvent il se produisait une thrombose plus ou moins tardive qui interrompait à nouveau la circulation et provoquait la nécrose de nos greffes massives.

Depuis, sont survenus les progrès que l'on sait en chirurgie vasculaire : les nouvelles techniques d'anastomoses artério-veineuses modifient entièrement le problème des greffes totales. On connaît, notamment, les belles recherches de Carrel à cet égard, dans la direction même que nous avions suivie. Nos anciennes expériences sur les anastomoses vasculaires n'ont plus, par là même, qu'une valeur précursive.

CHAPITRE III

RECHERCHES SUR LES RÉPARATIONS DE TISSUS ET D'ORGANES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

L'étude des réparations de tissus et d'organes est intimement liée à l'étude des greffes et à celle des régénérations ; elle représente, elle aussi, un chapitre spécial dans l'étude de la prolifération cellulaire et des influences qui agissent sur elle.

Nous avons étudié, successivement, les processus de réparation au niveau de tissus de plus en plus complexes et fragiles.

A. Les réparations endothéliales vasculaires et séreuses. — Ces réparations sont les plus faciles à provoquer, en raison même du peu de différenciation et de la robustesse de leur charpente conjonctive et de leurs endothéliums.

Au niveau des vaisseaux nous avons suivi avec Cornil, l'organisation progressive du caillot obturateur de la plaie et l'ascension des cellules endothéliales et vaso-formatives. Cette organisation du caillot (qui substitue à l'occlusion provisoire par la fibrine, une cicatrisation conjonctive définitive) est le complément indispensable de l'hémostase, parce qu'elle la rend définitive ; elle s'effectue, d'ailleurs, avec une étonnante rapidité, puisque, même avant le 4e jour, on peut constater, dans la fibrine, de nouveaux vaisseaux.

Nous avons recherché, simultanément, quelles sont les conditions les meilleures pour favoriser cette cicatrisation et nous avons étudié l'action d'une série de substances, stimulantes ou nutritives, capables de hâter la cicatrisation du vaisseau. Ces conditions complémentaires favorisent, par là-même, la réparation des plaies vasculaires et doivent être exigées d'un bon agent hémostatique, tel que le sérum ou la gélatine.

Au niveau des séreuses (principalement du péritoine), la réparation s'effectue sensiblement par les mêmes procédés, sans être entravée par la coagulation thrombosique. Nous avons, avec Cornil, suivi, jour par jour, le processus d'organisation des exsudats fibrineux péritonéaux par ascen-

sion de cellules endothéliales et de néo-vaisseaux. Nous avons, d'autre part, reproduit de toutes pièces ce processus en introduisant, dans le péritoine, des écheveaux filamenteux de fibrine dont nous suivions ensuite l'organisation et la résorption simultanées. Nous avons enfin abandonné dans le péritoine une série de corps étrangers (éponges, ouate, etc.) dont nous avons étudié le mode d'enkystement ; nous avons notamment décrit, au cours de ce travail de résorption, de grands plasmodes macrophagiques, à 40 à 60 noyaux, capables d'englober et de faire disparaître des fragments étrangers volumineux. Nous avons, parallèlement, étudié, ici encore, l'influence d'une série de substances, nutritives ou stimulantes (jaune d'œuf, gélatine, etc.) sur l'activité de l'organisation cellulaire.

Ces recherches nous ont conduit à l'étude du *rôle protecteur du grand épiploon*. Grâce à sa mobilité, à sa facilité d'adhérence et à la rapidité de sa prolifération cellulaire, celui-ci s'accole aux plaies et ulcères, aux corps étrangers, aux parasites ; il obture les solutions de continuité, enkyste les corps étrangers, circonscrit les infections, aide à la vascularisation des néoformations, et a, par là même, dans la défense du péritoine, un rôle primordial. Nos recherches sur la physiologie du grand épiploon ont été, depuis nous, confirmées par un grand nombre de travaux qui leur sont postérieurs.

B. Les réparations des muqueuses (dont l'organisation, quoique très simple, est déjà plus fragile). — Ces réparations montrent encore des proliférations fort remarquables.

Qu'il s'agisse de canaux (urétères, trompes, canaux biliaires) ou de cavités (vésicule biliaire, vessie, estomac, intestin), nous avons suivi, jour par jour, le processus de leur réparation après une plaie, une résection étendue, une large perte de substance, processus qui aboutit à la restitution de leur forme et de leur fonction avec une intensité véritablement surprenante.

Nous avons étudié : 1° la réfection, d'urgence, de la charpente sous-muqueuse, le plus souvent par des moyens de fortune, aux dépens de l'exsudat fibrineux, de l'épiploon, des organes voisins ; 2° le tapissement de l'épithélium, grâce à un triple processus de glissement, de greffe et de prolifération cellulaire : le revêtement d'épithélium, en couvrant la charpente, empêche l'adhérence des parois et reconstitue, par là même, une cavité définitive.

L'extrême vivacité proliférătrice de l'épithélium explique la vitesse de

réfection des muqueuses et le travail, parfois très compliqué, qui aboutit à la restitution et à l'étanchéité de leur lumière. Il s'agit là d'un des plus magnifiques efforts réparateurs dont soit susceptible l'organisme.

Nous avons principalement cherché à préciser les processus divers de mécanomorphose par lesquels sont restituées la forme et la fonction de ces nouvelles muqueuses.

De nos expériences ont pu être déduites certaines applications à la chirurgie réparatrice des muqueuses : tel le bourrage par la fibrine, par l'épiploon, duquel dérive le bourrage de tissu adipeux ; telles les greffes de muqueuse; nous avons surtout montré que l'on est en droit de compter, pour la réfection chirurgicale des différentes muqueuses, sur leur admirable activité proliférative et régénératrice.

C. Les réparations glandulaires. — Au niveau d'organes (tels que le foie ou le rein) à épithéliums fragiles et délicats, groupés suivant une organisation complexe, ces réparations ne peuvent, naturellement, être ni aussi complètes, ni aussi rapides que les réparations de muqueuses, en raison même de la différenciation de ces tissus.

De fait, ce que nous avons surtout observé, au niveau du foie, des reins, etc., ce sont des réparations cicatricielles, conjonctives. La prolifération épithéliale elle-même reste à l'état d'ébauche ; si elle est fort curieuse à suivre, elle apparaît toujours restreinte quant à ses résultats, et ce, malgré de nombreux essais pour favoriser cette réparation, et pour encourager la prolifération épithéliale aux dépens des proliférations conjonctives : car, trop souvent, celles-ci envahissent et étouffent l'épithélium, comme les herbes vivaces envahissent et étouffent les plantes cultivées.

L'étude de la réparation des plaies et résections glandulaires conduit, elle aussi, à une série de conséquences, en *thérapeutique chirurgicale*.

D. Lois générales des réparations de tissus. — Ces études relatives aux réparations glandulaires établissent (ainsi que nous l'avons établi dans notre rapport au Congrès International de 1900), une hiérarchie dans la régénération des différents tissus, suivant leurs aptitudes prolifératives, la complexité de leurs groupements ou de leur vascularisation.

Si donc les réparations endothéliales et conjonctives apparaissent faciles, souvent même exubérantes, si les réparations muqueuses sont, elles aussi, très remarquables, bien que déjà plus complexes et plus fragiles, par contre, les réparations d'organes de plus en plus fragiles se font, le

plus souvent, par substitution à ces tissus de tissus moins fragiles et plus résistants, de tissus de sclérose notamment.

Nous retrouverons ces lois générales de la prolifération cellulaire à propos des régénérations et des hyperplasies des différents viscères.

A. — Réparations endothéliales (17, 23, 34).

a) **Réparations vasculaires.** — Nous avons étudié, avec Cornil, les réparations consécutives à des plaies des *gros vaisseaux*, question qu'il avait déjà étudiée avec René Marie.

Au niveau de la plaie vasculaire, il se produit, en quelques minutes, une coagulation fibrineuse qui assure l'hémostase. Entre les fines travées de fibrine montent, très rapidement, des cellules allongées, venant du tissu conjonctif voisin. Dès le quatrième jour, apparaissent des néo-vaisseaux, constitués par l'accolement de deux cellules endothéliales avec pointes d'accroissement. L'organisation conjonctive du caillot se fait pièce à pièce : à mesure que la fibrine disparaît, elle est remplacée par des fibres conjonctives définitives. Ainsi se fait la substitution d'un tissu de cicatrice définitif au tissu d'obturation fibrineuse, qui, bien que provisoire, avait pu immédiatement assurer l'hémostase et servir de charpente au nouveau tissu.

Ainsi la réparation d'une plaie vasculaire comprend-elle deux oblitérations : l'une fibrineuse, immédiate mais provisoire ; l'autre conjonctive, plus tardive, mais qui rétablit définitivement l'étanchéité vasculaire.

Ce processus de réparation exige de 4 à 8 jours pour se constituer. Il est d'autant plus rapide et plus solide que la plaie est mieux nourrie et plus aseptique. Il peut être, d'après nos recherches, favorisé par l'introduction d'une série de substances nutritives, favorisantes de la prolifération.

Le processus de réparation des *petites artères* est de même ordre : mais il est nécessaire que le caillot obturateur n'occupe pas la totalité de la lumière ; sans quoi la circulation serait interrompue et ne se rétablirait qu'ultérieurement, grâce à la dilatation et aux anastomoses des vaisseaux de la cicatrice fibreuse. Ce caillot sera d'autant moins volumineux que le sang aura été moins en contact avec un corps étranger favorisant la coagulation et, notamment, avec les couches profondes de la paroi vasculaire ; il le sera d'autant moins, d'autre part, que la plaie se maintiendra plus aseptique.

b) **Réparations péritonéales.** — Nous avons, à maintes reprises, eu l'occasion d'étudier les réparations péritonéales (à propos de la réparation des muqueuses ou des organes glandulaires, à propos de l'englobement et de l'enkystement des corps étrangers, etc.). C'est ainsi qu'avec Cornil, nous avons systématiquement provoqué des réparations séreuses et abandonné, dans le péritoine, divers corps étrangers (fibrine, éponges, ouate), inertes ou imbibés de diverses substances dont nous désirions étudier l'effet sur la vitesse des processus de réparation.

L'exsudat fibrineux, qui fait adhérer la séreuse à elle-même, aux organes ou objets contigus, s'infiltre très rapidement de cellules endothéliales (comme dans la réparation vasculaire). Ces cellules montent et se fixent; des néo-vaisseaux pénètrent progressivement; pièce à pièce, des fibres conjonctives se substituent aux filaments fibrineux, constituant ainsi une adhérence fibreuse de moins en moins habitée par les cellules conjonctives.

Rôle de défense du grand épiploon. — Le grand épiploon a un rôle prépondérant dans la défense et le nettoyage de la cavité péritonéale, dans la réparation des plaies et l'englobement des corps étrangers. Comme nous l'avons montré les premiers avec Cornil, le grand épiploon apparaît comme doué d'un véritable sens tactile qui le dirige vers le point menacé, l'enroule autour des corps étrangers, des foyers infectieux, l'accole aux plaies béantes des organes abdominaux qu'il obture; il est, en un mot, un agent de police mobile de la cavité péritonéale, qui en maintient constamment l'intégrité et pare, d'urgence, aux accidents. Son utilité défensive pour l'organisme est donc considérable et l'on s'en rend facilement compte par les conséquences, souvent néfastes, de sa résection.

Ce rôle de défense du grand épiploon, tel qu'il a été établi par nos recherches, a été, depuis, confirmé par une série d'auteurs, par Milian, Lœvy, Roger, Heger, Le Play, Oraci, Zilocchi, Gioffi. Il a pour corollaire une série de précautions techniques de thérapeutique chirurgicale : on doit toujours, autant que possible respecter l'épiploon et éviter sa résection, en raison même de son utilité défensive.

Organisation de la fibrine introduite dans la cavité péritonéale. — Nous avons, avec Cornil, étudié les processus d'enkystement et de résorption de divers corps étrangers introduits dans la cavité péritonéale.

Nous avons, notamment, suivi, macroscopiquement et histologiquement, ce qui survient après abandon de fibrine, d'éponges, d'ouate, de compresses, etc.

La *fibrine* est d'autant plus intéressante à étudier à cet égard que c'est grâce à elle que s'organisent habituellement les adhérences péritonéales. Si l'on introduit, dans le péritoine, une étoupe de fibrine, recueillie, lavée et essorée aseptiquement, on constate très rapidement son organisation. Comme dans les cas de réparation spontanée, les cellules endothéliales du péritoine se redressent, pénètrent entre les fibrilles où elles présentent souvent de grands prolongements anastomosés, en avance de quelques jours sur le processus normal. Au bout de trois jours déjà, on constate, entre les mailles de fibrine, des néo-vaisseaux avec accolement de cellules endothéliales, pointes d'accroissement, etc.

Plus tard, on assiste à la résorption progressive de la fibrine et à la substitution, pièce à pièce, de fibres conjonctives aux filaments fibrineux. Enfin les éléments cellulaires diminuent de nombre et le tissu est définitivement organisé.

La fibrine joue donc, ici encore, le rôle d'*élément réparateur* des plaies, tant à cause de sa valeur nutritive que de sa structure fibrillaire : elle s'organise plus facilement que n'importe quel autre produit. Si donc on réussissait à la préparer industriellement avec une asepsie indubitable, elle constituerait, chirurgicalement, l'élément le plus apte à « bourrer » les plaies non infectées, à en favoriser l'organisation et pourrait devenir susceptible d'applications pratiques en thérapeutique chirurgicale.

Enkystement et résorption de corps étrangers abandonnés dans le péritoine. — Nous avons abandonné, dans la cavité péritonéale, un grand nombre de corps étrangers, afin d'en suivre histologiquement l'enkystement et la résorption. Avec des tampons d'ouate, avec des compresses, des éponges, etc., il se produit un enveloppement très rapide par le grand épiploon. Si celui-ci est réséqué, l'enkystement se fait, plus péniblement il est vrai, surtout aux dépens des anses intestinales voisines. Puis, à partir de la séreuse (épiploïque ou mésentérique), se constituent des adhérences fibrineuses, avec ascension de cellules endothéliales et de néo-vaisseaux ; un tissu conjonctif s'organise, qui tend progressivement à consolider cet enkystement. Tout récemment, des recherches ont eu lieu, relatives au processus d'organisation d'éponges de caoutchouc aban-

données dans divers tissus : les résultats ont été confirmatifs de ceux publiés par nous, avec Cornil, dès 1898.

Parallèlement, on constate une série de processus de résorption des corps étrangers. Pour les spicules de l'éponge notamment, il est facile d'observer de grands plasmodes multinucléés (ayant parfois 40 et 60 noyaux) qui englobent les spicules et représentent une forme particulièrement puissante de macrophages. La résorption se fait ainsi, partie par phagocytose, partie par digestion, en même temps que s'organise le tissu conjonctif nouveau. Celui-ci peut, d'ailleurs, se résorber à son tour après assez longtemps.

Vitesse de la réparation suivant la nature des substances nutritives ou excitantes enkystées. — Nous nous sommes servis de la technique précédente pour étudier l'action de diverses substances sur la prolifération cellulaire, en imbibant l'éponge poreuse de toute une série de produits nutritifs ou stimulants dont nous voulions étudier l'effet réparateur.

Nous avons constaté, notamment, que la *fibrine*, le *jaune d'œuf*, la *caséine*, la *gélatine*, la *fibrine* et le *sérum sanguin* raccourcissent notablement (parfois de moitié) le temps d'organisation : c'est surtout par l'époque d'apparition des néo-vaisseaux que nous avons pu apprécier cette action accélératrice. Par contre, la plupart des substances toxiques ou antiseptiques diminuent notablement le travail de réparation et, notamment, l'apparition des néo-vaisseaux.

B. — Réparations muqueuses

(Estomac, Intestin, Vésicule biliaire, Vessie, Trompes, etc.).

Mécanisme d'obturation spontanée et immédiate des plaies muqueuses. — Nous avons étudié la réparation spontanée de conduits (tels que l'uretère, les trompes, les canaux biliaires, etc.) et celle de cavités plus grandes (telles que la vésicule biliaire, la vessie, l'estomac et l'intestin). Pour les unes et pour les autres, la vitesse de la réparation aseptique est véritablement stupéfiante.

Vient-on à inciser longitudinalement un uretère ou une trompe, il se produit immédiatement, au niveau de l'incision, principalement aux dépens du sang venant des vaisseaux sectionnés, un exsudat fibrineux *obturateur* qui bouche l'orifice et rétablit, en quelques minutes, l'étan-

chéité du vaisseau : nous avons pu nous assurer maintes fois de cette étanchéité immédiate en poussant une injection d'eau à travers le conduit.

Si la plaie est plus considérable, l'obturation se fait très rapidement aussi, mais par un mécanisme tout différent. Par exemple, le *grand épiploon*, dont nous avons vu la grande mobilité, vient se placer spontanément dans tous les endroits où il y a une perte de substance à combler, un corps étranger ou une infection commençante à enkyster : il adhère très rapidement aux bords de la plaie et sa surface sert à obturer la perte de substance. A défaut d'épiploon (si on l'a préalablement réséqué, par exemple), les organes voisins (tels que les anses intestinales) viennent s'accoler aux lèvres de la plaie grâce à un exsudat fibrineux et en déterminent l'obturation immédiate.

Nous avons présenté à l'Académie de médecine une série de pièces anatomiques montrant l'importance de ces réparations spontanées, après de très larges résections intéressant les uretères, les trompes, la vésicule biliaire ou la vessie.

Ces travaux ont été repris après nous et, tout récemment encore, par Greggio (de Padoue), qui est arrivé aux mêmes conclusions.

Nous avons montré, par exemple, que, même après que l'on a extirpé entièrement le pôle supérieur de la vessie, si l'on y accole le grand épiploon, celui-ci s'organise, se renforce et se tapisse ultérieurement d'épithélium, et que le pôle supérieur se reconstitue entièrement à ses dépens.

Lorsqu'on ouvre longitudinalement un conduit (trompes, uretères), qu'on le retourne complètement et qu'on en suture même les bords retournés pour en empêcher le redressement, le grand épiploon parvient encore spontanément à obturer la perte de substance, reconstituant, en fer à cheval, une surface bien supérieure à celle du canal.

Enfin, lorsque la section est transversale et complète, on assiste souvent à l'obturation des deux extrémités sectionnées : mais, parfois aussi, il se produit un petit pertuis dans la cicatrice, qui reste fistuleux grâce au passage du liquide, qui se tapisse d'épithélium et se régularise ultérieurement de façon à reconstituer le canal, même dans des conditions fort défectueuses. Cl. Bernard avait montré que, parfois, après opération de fistule biliaire, le canal se rétablit spontanément, même après section totale du conduit, s'il n'y a pas eu résection de plusieurs centimètres : nos expériences montrent par quel mécanisme s'effectue cette réparation, aussi stupéfiante par sa vitesse que par ses résultats.

Etude histologique de la réparation muqueuse. — L'étude histologique de ce processus comprend : *a*) la régénération du chorion ; *b*) celle de l'épithélium.

a) ***Réparation sous-muqueuse. Rôle de la fibrine et de l'épiploon.*** — La régénération du chorion est plus ou moins complète, suivant la nature du tissu obturateur. Si la plaie est obturée par un caillot fibrineux (cas le plus fréquent pour les petites pertes de substance), on assiste à l'organisation rapide de ce caillot, par ascension de cellules plasmatiques et par formation très rapide de néo-vaisseaux : les leucocytes, très abondants au début, disparaissent ultérieurement en grande partie ; puis la fibrine se résorbe, à mesure que s'organise le tissu conjonctif définitif.

Si l'obturation est réalisée par l'épiploon ou par les organes voisins, ceux-ci sont d'emblée organisés et obturent solidement la plaie : leurs adhérences fibrineuses, seules, exigent une complète organisation. Par là même, ce processus est très avantageux, puisqu'il emprunte à l'organisme un tissu de charpente tout organisé.

b) ***Réparation épithéliale. — Processus de glissement, de greffes spontanées et de multiplication cellulaire, etc.*** — La régénération de l'épithélium se fait par deux processus très remarquables : l'un, qui est à lui seul suffisant si la perte de substance est minime, le *glissement épithélial* ; l'autre, qui s'associe au premier dès que la perte de substance est assez volumineuse, la *greffe épithéliale spontanée*.

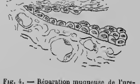


Fig. 4. — Réparation muqueuse de l'uretère. Glissement épithélial sur la charpente conjonctive nouvelle constituée en haut par organisation de fibrine.

Le *glissement épithélial* a lieu sur les bords de l'ancienne muqueuse. Le mécanisme que nous avons décrit au niveau des muqueuses est assez semblable à celui que Ranvier a décrit au niveau de la cornée et de la peau : les cellules épithéliales se dédoublent, se clairsèment, glissent sur la fibrine ou l'épiploon qui sert de charpente à la nouvelle paroi et en tapissent, par continuité, le plus de surface possible (fig. 4). Ce processus, qui ne demande aucune division cellulaire, s'effectue très rapidement et constitue un *processus d'urgence*. Ultérieurement, les cellules glissées prolifèrent, se serrent ou glissent à nouveau un peu plus loin.

Mais le glissement seul ne peut arriver à couvrir qu'une petite surface.

Si donc la perte de substance est considérable, il devient rapidement insuffisant; il est alors complété par un deuxième processus, la greffe spontanée, qui essaime des centres nouveaux de prolifération.

La *greffe spontanée* se fait par décalque des cellules de l'ancienne muqueuse sur la nouvelle paroi. Ce processus a été décrit pour la première fois par nous avec Cornil. Nous avons pu saisir maintes fois ce curieux processus. Les cellules de l'ancienne muqueuse (fig. 5) se détachent, flottent dans le liquide interposé, se décalquent sur la paroi nouvelle (constituée, par exemple, par le grand épiploon); elles deviennent alors adhérentes à cette nouvelle paroi, et y constituent un îlot épithélial isolé qui ne tarde pas à proliférer. Ainsi s'essaiment une série de centres néo-formateurs qui vont à la rencontre des centres voisins et de l'épithélium propagé par glissement. Ce processus raccourcit beaucoup la durée de la réparation épithéliale.

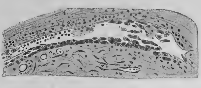


Fig. 5. — Réparation muqueuse de l'uretère. Greffe par décalque de cellules épithéliales de l'ancienne paroi (en bas) sur la nouvelle (en haut) constituée par un coagulum fibrineux.

Il est curieux de voir se réaliser spontanément un processus de greffe qui n'a été découvert qu'après que les chirurgiens l'ont appliqué à la réparation des plaies cutanées.

Applications chirurgicales. — L'étude du processus naturel de réparation des cavités donne lieu à certaines considérations chirurgicales.

Il y a lieu, tout d'abord, d'utiliser et de favoriser pareilles réparations spontanées. Si l'on a procédé à la simple section d'un conduit (canal biliaire, uretère), il est souvent inutile de compliquer l'opération par des sutures, ou même par la réfection de la paroi : car nous savons, de par les recherches précédentes, que l'obturation se fera

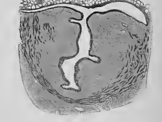


Fig. 6. — Réparation d'une large plaie de l'uretère, après retournement : obturation spontanée par le grand épiploon (en haut). Cheminement de l'épithélium sur les bords de l'épiploon ; greffe épithéliale spontanée, par décalque, au milieu de la nouvelle paroi épiploïque.

d'elle-même et que le tapissement d'épithélium aura lieu par glissement et par greffe, dans un délai très court.

Mais si, après résection ou autrement, subsiste, dans une cavité muqueuse (vésicale, biliaire, etc.), une vaste perte de substance, on pourrait, en imitant le processus de la réparation naturelle, rendre adhérent, par quelques points de suture, le grand épiploon aux bords de la plaie et faire, d'autre part, en différents points de la nouvelle paroi, des greffes muqueuses qui hâteront et faciliteront la réparation.



Fig. 7. — Régénération complète de l'uretère après quinze jours. La nouvelle paroi, constituée par le grand épiploon, est entièrement tapissée par un épithélium nouveau, disposé sur plusieurs couches.

Réparation des trompes utérines, au repos et pendant les périodes de suractivité fonctionnelle (35). — Lorsqu'on incise et qu'on retourne des trompes de chiennes, les résultats de la réparation sont assez différents, suivant qu'il s'agit de chiennes normales ou de chiennes en période de rut.

Dans le premier cas, la muqueuse n'a aucune tendance à s'accoler aux organes voisins, ce qui permet le maintien d'une lumière et aboutit au rétablissement fonctionnel du canal par le processus précédent.

Dans le deuxième cas par contre, lorsqu'il s'agit de chiennes en rut, la muqueuse, qui attend l'œuf et est physiologiquement en état de le fixer, est apte également à adhérer à d'autres tissus, au grand épiploon notamment, aux organes voisins. Bien loin de conserver la forme canaliculaire, la muqueuse adhère alors très rapidement (en moins de trois jours); des brides nombreuses se forment entre la muqueuse ancienne et l'épiploon : il en résulte une obturation de la cavité avec cloisonnements et géodes.

Histologiquement, les premières phases de ce processus *correspondent exactement aux premières phases de formation du placenta maternel*, telles qu'elles ont été figurées par Mathias Duval.

Ce processus tient vraisemblablement, à la disparition de la muqueuse, caduque entre les glandes, ce qui rend possible son adhérence aux tissus voisins aussi bien qu'à l'ovule. Sa finalité en est, d'autre part, évidente.

Ce processus a été, lui aussi, vérifié récemment par Greggio.

Réparation des plaies de la vésicule biliaire (41) — La réparation de la

vésicule se produit par le processus général que nous avons décrit pour les cavités muqueuses : il s'en distingue par quelques particularités.

Le plus souvent, lorsqu'il s'agit de plaies considérables ou de vésicules éversées avec muqueuse en dehors, la réparation rapide de la cavité se fait, non par adhérence aux parties voisines, mais par adhérence, entre eux, des lobes du foie contigus, de telle sorte que la vésicule n'est plus apparente à la surface du foie et s'enfouit dans la profondeur même de l'organe. La paroi nouvelle de la vésicule est alors constituée par les lobes accolés et soudés du foie, qui se recouvrent d'une muqueuse néoformée.

Ce processus *d'enfouissement de la vésicule dans le foie* réalise un mode de réparation rapide, qu'il est intéressant de comparer à l'enfouissement de la vésicule dans le foie, souvent observé dans certaines inflammations ou certains néoplasmes.

Un autre fait notable est la fréquence des accidents septiques généraux qu'on observe en cas d'éversion vésiculaire et qui montrent la virulence des microorganismes au contact de la bile : ce fait est à rapprocher des accidents septiques graves que nous avons observés à la suite de ponction de la vésicule, ou de rupture vésiculaire spontanée.

Par contre, la puissance de végétation de l'épithélium biliaire paraît considérable et aboutit à de fines arborisations dendritiques végétantes.

C. — Réparations viscérales (Foie, Reins, etc.).

Nous avons étudié la réparation des plaies du foie, du rein, de l'ovaire.

Réparations des plaies du foie. — Le processus de réparation le plus simple à étudier est consécutif à une section simple.

a) ***Plaies simples du foie.*** — On constate, aussitôt après la section, entre les lèvres de la plaie, l'interposition de fibrine, que l'on peut colorer par ses réactifs spéciaux et qui vient, en majeure partie, de la petite hémorragie traumatique : puis les filaments de fibrine, adhérents aux lèvres de la plaie, se rétractent et les rapprochent. A ce moment, commence l'ascension rapide de cellules plasmatiques, à prolongements souvent anastomosés ; on observe ensuite, dès les 3e et 4e jours, la formation de néo-vaisseaux, constitués par des rangées rectilignes de cellules plates et recourbées. Généralement, les cellules hépatiques voisines de la section, dont l'irrigation vasculaire a été interrompue, s'atrophient et dégénèrent, alors que, dans cette même zone, les cellules conjonctives et endothéliales restent vivaces

et résistantes. Les cellules biliaires sont, elles aussi, très résistantes : non seulement les gros canaux biliaires persistent dans la partie mortifiée, mais encore leurs cellules manifestent brusquement une tendance à la prolifération ; on observe souvent de véritables cellules géantes, provenant de la prolifération ou de la coalescence des cellules biliaires. Dans la partie du foie qui ne s'est pas mortifiée, on constate, non seulement que les cellules hépatiques ne sont pas altérées, mais encore qu'elles prennent très vivement la couleur et qu'elles sont en prolifération active : les figures karyokinétiques sont rares à ce niveau, sans être cependant exceptionnelles ; mais, la prolifération semble se faire surtout par division directe. Presque toutes les cellules hépatiques possèdent deux ou trois noyaux.

b) Réparation et greffe de cylindres hépatiques détachés et réimplantés. — Nous détachons (avec un petit appareil confectionné par Collin sur le modèle des goûte-fromage), un cylindre de foie, séparé à sa base et réimplanté à la même place. Dans ces cylindres, persistent très longtemps, grâce à des phénomènes d'imbibition, et même indéfiniment après reprise des contacts vasculaires, un certain nombre de cellules hépatiques qui tendent ultérieurement à proliférer. Les cellules biliaires se conservent, d'ailleurs, beaucoup mieux que les cellules hépatiques. Cependant la majeure partie de la greffe disparaît et le plus souvent est remplacée par un tissu scléreux de nouvelle formation.

c) Réparation de plaies du foie après introduction d'épiploon, de substances nutritives, de corps étrangers, etc. — Nous avons cherché à modifier le processus de réparation, grâce à l'introduction d'un certain nombre de substances, susceptibles d'action sur la prolifération cellulaire : nous nous sommes servi, dans ce but, d'une part de fibrine, d'autre part d'éponges fines dont les mailles étaient imbibées des solutions à essayer (jaune d'œuf, lécithine, sucre, glycogène, etc.). Les processus que nous avons observés évoluent souvent un peu différemment des précédents. L'influence des substances introduites est manifeste sur la durée et l'intensité des diverses phases de la réparation : certaines substances agissent très favorablement (fibrine, lécithine, etc.); d'autres, au contraire, ont une action plutôt défavorable (blanc d'œuf). Mais, même dans les cas les plus favorables, la majeure partie de la réparation se fait encore sous forme de cicatrice conjonctive.

Réparations des plaies du rein. — *a) Plaie linéaire.* — Au niveau du rein, une simple section linéaire au bistouri est suivie, tout le long de l'incision,

de la nécrose d'une bande irrégulière de tissu, correspondant à la suppression de l'irrigation vasculaire. La dilacération avec l'ongle suit beaucoup mieux les détours de l'organisation anatomique, respecte mieux la vascularisation, donne une zone réduite de nécrose et nous paraît une technique préférable pour toutes les incisions viscérales.

La plaie linéaire se répare, comme au niveau du foie, par adhérence fibrineuse et organisation consécutive, après résorption des éléments nécrosés. Il y a une tentative de prolifération des épithéliums rénaux : la cicatrice est, cependant, presque en totalité conjonctive.

b) ***Réimplantation de cylindres rénaux sectionnés.*** — Nous avons suivi la réparation de cylindres, détachés sur la périphérie et adhérents à la base, ou complètement isolés et réimplantés : on observe, non seulement les phénomènes précédents, mais aussi un processus de greffe malgré la nécrose partielle. Plusieurs de ces greffes ont évolué vers la prolifération et nous avons obtenu de véritables petits *adénomes* par prolifération du cylindre détaché (page 40).

c) ***Résection étendue du tiers ou de la moitié du rein.*** — La tranche de section se recouvre immédiatement d'un caillot fibrineux qui obture les vaisseaux ; cet enduit fibrineux s'organise comme nous l'avons vu précédemment. Mais la réparation est troublée par l'intensité, parfois très grande, de la nécrose due à un arrêt de vascularisation après section des vaisseaux au niveau de l'incision. Il se produit, de façon diffuse, un processus d'hyperplasie rénale, avec élargissement des tubes et augmentation générale du poids de l'organe, sous l'influence de substances humorales néphropoïétiques, ainsi que nous le verrons.

Réparations des plaies de l'ovaire. — Nous avons étudié également la réparation de plaies linéaires ou de résections de l'ovaire. Là encore, même processus de cicatrisation par organisation d'un enduit fibrineux. Mais, de plus, il y a prolifération plus manifeste des éléments épithéliaux et production, en profondeur, de nouveaux tubes, avec un développement qui rappelle le développement fœtal.

Applications chirurgicales relatives aux réparations viscérales. — Les recherches précédentes sont susceptibles d'applications pratiques. Nous avons montré, notamment, que la réparation est accélérée et facilitée par l'intervention du grand épiploon, lorsque celui-ci s'introduit ou est fixé dans la plaie. Cette observation a été le point de départ des recherches chirurgicales de M. Lœvy sur l'obturation des plaies viscérales par le

grand épiploon, sur les greffes et le matelassage épiploïques, sur les greffes adipeuses. Nous avons reconnu, d'autre part, que l'obturation des plaics par de la fibrine, artificiellement introduite, facilite le processus de réparation, remarque susceptible d'applications chirurgicales, ainsi que nous le verrons à propos du rôle hémostatique de la fibrine.

Enfin l'introduction, dans la plaie, de certains corps capables de hâter la prolifération cellulaire (sérum, plasma, lécithine, cantharidine, extrait hypophysaire, etc.) sera peut-être un jour susceptible d'applications chirurgicales en vue de favoriser la régénération locale.

D. — Lois générales des réparations des tissus

Dans notre rapport au Coogrès international de 1900, nous avons étudié les lois générales de la réparation des tissus.

Ces réparations peuvent être étudiées dans diverses circonstances : au cours même de la vie normale, où elles assurent la rénovation des éléments cellulaires ; après des traumatismes suivis de pertes de substance bien limitées ; au cours d'états pathologiques ayant entraîné des lésions toxi-infectieuses diffuses de différents organes. Malgré leur différence apparente, les lois générales de la réparation sont, cependant, les mêmes dans ces trois circonstances. On peut les formuler ainsi :

1° Un animal est d'autant plus susceptible de régénération qu'il est moins différencié et plus proche de l'état uni-cellulaire dans la hiérarchie ontogénique et phylogénique. Nous donnons de multiples exemples de cette loi, tirés de la série animale.

2° Un tissu est, d'autre part, d'autant plus capable de régénération qu'il est moins différencié, moins fragile et plus apte à proliférer dans des conditions défectueuses. C'est ainsi que les tissus mésodermiques se réparent avec une extrême facilité, même chez les Vertébrés supérieurs.

Les épithéliums de revêtement (peau et muqueuses) se réparent encore avec énergie. Les épithéliums glandulaires (foie, reins, pancréas), plus délicats, sont encore susceptibles de régénération, mais seulement dans des circonstances très favorables. Enfin les épithéliums très différenciés, les neurones par exemple, ne sont généralement capables que de réparation parcellaire, portant sur un prolongement cellulaire (cylindre axe).

Si donc les réparations des tissus mésodermiques, de la peau, des muqueuses peuvent se faire spontanément, celles des tissus glandulaires n'aboutissent que grâce à des conditions favorables que l'on doit s'efforcer de préciser et d'appliquer pratiquement.

CHAPITRE IV

RECHERCHES SUR LES RÉGÉNÉRATIONS DE TISSUS ET D'ORGANES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

La question des régénérations de tissus et d'organes est connexe de celle des réparations que nous venons de voir et qui n'en représente, le plus souvent, qu'une modalité. Mais elle a une généralité beaucoup plus grande : car les régénérations peuvent aussi affecter le type de restitution fonctionnelle et anatomique diffuse, se produisant à distance et non plus seulement le type de réparation locale.

Pour nous mettre dans les conditions expérimentales les moins complexes, nous avons, ici encore, étudié ce qui se passe après simple soustraction de tissus. Nous avons étudié, notamment, la régénération du sang après saignée et celle du rein après néphrectomie unilatérale.

A. — Régénération du sang après saignée. — Elle se fait avec une très grande rapidité. Aussitôt après soustraction du sang, il se produit un afflux d'eau qui dilue le sang et rétablit sa masse initiale; le plasma se reconstitue ensuite en peu de temps; enfin les hématies sont reconstituées plus lentement et atteignent bientôt leur chiffre initial.

Nous avons constaté, avec Mlle Deflandre, que cette réparation est dirigée par un processus humoral et que le sang ou le sérum d'un animal, prélevé en pleine crise hématique de régénération et injecté à un autre sujet, provoque, chez lui, une poussée hémopoïétique se traduisant par une activité médullaire et une prolifération hématique : la moelle osseuse de l'animal en état d'hémopoïèse active provoque, de même, une poussée de régénération sanguine ; enfin d'autres organes, riches en lipoïdes (le cerveau notamment), contiennent des stimulants de même ordre.

A ces substances nous avons donné le nom générique d'*hémopoïétines*. Nous en avons analysé les effets expérimentalement et les avons, clini-

quement, utilisés dans la thérapeutique des anémies. Nous les retrouverons, à cet égard, dans la 3e partie.

B. — Régénération du rein. — Elle a été étudiée par nous, dans des conditions relativement simples, sous forme d'hyperplasie compensatrice après néphrectomie unilatérale. En pareil cas, il se produit une augmentation pondérale et histologique de l'organe restant, que l'on peut estimer numériquement et comparer dans une série de conditions favorables ou défavorables.

Nous avons étudié, grâce à cette technique, l'influence stimulante, sur la prolifération rénale, de toute une série d'actions : les unes sont d'ordre physique, comme les rayons X, (qui se sont montrés nettement stimulants à faibles doses, alors qu'ils sont, au contraire, cytolytiques à doses plus fortes); les autres sont d'ordre chimique (urée, théobromine); les autres sont d'ordre physiologique (extraits de reins fœtaux, extraits d'hypophyse, etc.). Inversement beaucoup de substances toxiques (l'urine notamment) retardent l'hyperplasie compensatrice.

Nous avons constaté, comme pour le sang, que le sérum ou le rein des animaux en pleine crise de régénération, contient des substances stimulantes de la prolifération rénale, des *néphro-poïétines* qui, chez l'animal neuf, provoquent un processus prolifératif et, notamment, de nombreuses multiplications cellulaires des éléments du rein.

C. — Vis-à-vis du ***foie,*** du ***pancréas,*** des ***capsules surrénales,*** etc., nous avons mis, de même, en évidence une série d'influences proliférátrices et, notamment, démontré l'existence des cytopoïétines spécifiques qui se produisent au cours des régénérations et se fixent sur l'organe similaire.

Il semble donc s'agir là d'une loi générale qui permet d'interpréter le mécanisme de la prolifération cellulaire à distance par la production de substances humorales, stimulantes de cette prolifération et plus ou moins spécifiques.

Nous avons étudié, d'autre part, certaines influences sur la régénération et la croissance des tissus, notamment l'influence de l'adrénaline sur la régénération osseuse.

Enfin nous avons étudié, parallèlement, une série d'hyperplasies compensatrices d'ordre pathologique, au cours de diverses lésions d'organes.

D. — Les ***lois générales*** relatives aux régénérations d'organes et aux influences qui s'exercent sur elles ont une importance thérapeutique considérable. En effet, toutes les fois qu'un organe déchu est devenu, anatomi-

quement et fonctionnellement insuffisant, il ne saurait revenir à l'état physiologique antérieur que grâce à sa régénération anatomique et fonctionnelle. Dans toute maladie s'accompagnant de la déchéance d'un organe, une thérapeutique ne sera définitive que si elle provoque la régénération de cet organe.

A. — Régénération du Sang

Nous avons étudié le mécanisme de la rénovation sanguine, principalement après soustraction du sang par hémorragies, c'est-à-dire dans les conditions les plus simples et les moins complexes.

Mécanisme de la régénération du sang après saignée (103, 106, 108). — Nous avons étudié la rénovation du sang après saignée ; celle-ci se fait, semble-t-il, en quatre temps :

a) Aussitôt après la saignée, il se produit une hydratation telle que la proportion d'hématies par mm^3 diminue beaucoup.

Il est vraisemblable que cette hydratation se produit aux dépens des réserves aqueuses des tissus ; elle a, probablement, pour but la restitution immédiate de la masse sanguine, même au prix de la dilution des plasmas et de l'abaissement du nombre des hématies par mm^3. En faveur de cette opinion, on peut faire valoir la rapidité de la baisse globulaire, ainsi que les variations considérables du nombre des hématies à cette période.

b) Dans un 2e temps, il y a rapidement restitution du plasma. Celui-ci est produit par les viscères, le foie notamment ; si elle exige un temps plus long que la restitution aqueuse, elle est, par contre, beaucoup moins longue que la restitution globulaire.

c) Dans un 3e temps, qui exige quelques jours, il y a ascension, progressive et lente, du nombre des hématies, par prolifération médullaire et par essaimage d'hématies dénucléées.

d) Enfin dans un 4e temps, il y a perfectionement des néo-hématies et charge progressive en hémoglobine.

Un pareil mécanisme de régénération, avec étapes d'hydratation et de réserves précédant la prolifération cellulaire, nous apparaîtra de même, au cours des diverses régénérations d'organes.

Rénovation globulaire active après la période menstruelle (133). — Nous avons avec Mlle Deflandre, étudié la marche de la rénovation sanguine après

les hémorragies menstruelles physiologiques. Nous avons constaté que le nombre des hématies par mm³ subit, chez certaines femmes (notamment, chez les anémiques) une diminution considérable, pouvant atteindre plus de un million par mm³. La rénovation se fait, par contre, rapidement, en sorte que l'équilibre antérieur est atteint en 10 jours environ. Il n'y en a pas moins, chez certains sujets, du faitseul des hémorragies menstruelles, une altération sanguine qui occupe le tiers environ du mois et qui, d'ailleurs (comme la saignée de nos animaux ou les saignées thérapeutiques), provoque automatiquement une stimulation de l'appareil hémopoïétique et une rénovation active du sang.

Nous avons montré, par contre, que l'écoulement menstruel est en réalité non du sang, mais une sérosité additionnée de sang.

Rénovation globulaire après saignées périodiques. — Après émissions périodiques de sang, nous avons constaté, sur des chevaux employés en sérothérapie soumis à des saignées régulières et qui, d'ailleurs, rénovaient leur sang avec énergie après chaque saignée en restant dans un état de santé luxuriant, qu'une interruption dans les saignées les exposait à la pléthore, à des accidents congestifs et à des coups de sang qui nécessitaient une saignée d'urgence. Les anciens médecins avaient bien constaté, au temps où la saignée était une méthode thérapeutique d'usage courant, qu'une interruption des saignées exposait à des accidents graves de congestion.

On comprend, par là même, que la saignée ait été préconisée comme une méthode de traitement de l'anémie : cette action paradoxale peut s'expliquer, d'après nos expériences, par le coup de fouet que la saignée donne au système hémopoïétique et n'est, somme toute, que l'application, avant la lettre, de notre méthode par auto-stimulation de l'hémopoïèse.

Sur l'activité hémopoïétique du sérum au cours des régénérations sanguines (103, 106, 108). – En étudiant, avec Mlle Deflandre, le mécanisme de la régénération sanguine consécutive à une hémorragie, nous avons été amené à démontrer la présence, dans le sérum des animaux saignés, d'une substance capable d'activer l'hémopoïèse.

1° Nos expériences ont, d'abord, porté sur le lapin, animal qui régénère son sang, après saignée, avec une précocité et une intensité remarquables. Si on prélève du sang en pleine crise hématique de régénération après saignée et qu'on l'injecte à un animal neuf, cet animal présente, dès le len-

demain, une hyperglobulie considérable et constante. Cette hyperglobulie peut atteindre un taux extraordinaire. Dans un de nos cas, par exemple, un lapin neuf, dont le sang avait, de façon assez constante, 5 millions 1/2 d'hématies par mm^3, après avoir reçu, en injection intraveineuse, 9 cm^3 de sérum (recueilli chez un autre lapin 20 heures après une saignée de 30 cm^3), eut une hyperglobulie telle que le nombre des hématies atteignait 8 millions le lendemain, plus de 9 millions le surlendemain et près de 12 millions le 3e jour, ayant ainsi plus que doublé la proportion de ses hématies.

Généralement, l'augmentation est moins considérable et varie de 1 million à 3 millions par mm^3.

2° L'injection de sérum normal produit une augmentation (mais toujours beaucoup plus faible) du nombre des hématies, dépassant rarement plusieurs centaines de mille, ce qui ne représente que l'ébauche des phénomènes, autrement importants, qui se manifestent au cours de la régénération du sang.

3° Nous avons recherché dans quelle partie du sang se trouve la substance active. Nous avons constaté que les éléments anatomiques (globules, hématoblastes, globules rouges nucléés) n'y ont aucune part : car le sérum présente la même activité que le sang défibriné total. Par exemple, dans un cas, le sang défibriné produisait une augmentation de 2.437.000 hématies ; son sérum, une augmentation de 2.970.000. Si l'on chauffe à 56° le sérum actif, il perd, en grande partie, son activité hémopoïétique. La substance active fait donc partie du groupe des substances thermolabiles.

4° L'injection sous-cutanée de sérum actif produit le même résultat que l'injection intraveineuse. Dans un cas, par exemple, avec le même sérum, l'injection intraveineuse a provoqué une augmentation de 2.437.000 ; l'injection sous-cutanée, une augmentation de 2.375.000. En pratique, on aura, le plus souvent, recours à la voie sous-cutanée.

5° Si l'on dresse la courbe d'activité du sérum aux différents temps de la régénération, on constate que cette activité, surtout considérable le premier jour consécutif à la saignée, diminue rapidement les jours suivants. La courbe de rénovation du sang est exactement superposable, (mais un peu en retard) sur la courbe de l'activité hémopoïétique du sérum. Cela permet d'attribuer la régénération sanguine à l'activité hémopoïétique du sérum, qui la précède et qui en dirige les variations. Pratiquement, le sérum le plus actif est celui qu'on recueille, chez le lapin, environ 20 heures après la saignée. Mais il y a, à cet égard, des différences suivant l'espèce

animale : chez le cheval notamment, la récolte doit être plus tardive.

6° Enfin, si l'on fait à l'animal fournisseur de sérum une série de saignées successives, on constate, si l'intervalle est suffisant, que l'activité hémopoïétique se manifeste, à nouveau, après chaque saignée, tout en diminuant légèrement d'intensité. La rénovation du sang de l'animal saigné se fait donc normalement.

Mais si l'intervalle des saignées est trop rapproché, ou si l'animal est affaibli, l'activité homopoïétique baisse rapidement : on peut même observer, après un trop grand nombre de saignées, que l'injection de sérum à un animal neuf provoque, non plus une augmentation, mais au contraire, une diminution des hématies. Il semble que l'activité hémopoïétique du sérum soit alors compensée par une activité hémolytique inverse et que celle-ci devienne prépondérante. On constate, parallèlement, que le sang de l'animal saigné est, alors, incapable de se régénérer et que, parfois, la déglobulisation, amorcée par les saignées, se continue spontanément, provoquant une anémie progressive. De fait, nous avons observé des cas cliniques correspondants, dans lesquels des suintements hémorragiques prolongés ont amorcé un processus d'anémie progressive, grave.

De ces expériences résultent les conclusions suivantes :

La rénovation du sang, après saignée, paraît être provoquée et dirigée par une substance active, capable de provoquer l'hémopoïèse, qui se trouve dans le sérum et est détruite à 56°. Par opposition aux hémolysines, on peut provisoirement donner à cette substance le nom d'*hémopoïétine*. Si elle est particulièrement active et manifeste au cours de la rénovation du sang, il est vraisemblable qu'elle existe, à un faible degré, à l'état normal et que d'autres actions (influence des hautes altitudes, etc.) peuvent la mettre également en évidence.

A l'état normal, hémopoïétines et hémolysines se contrebalancent et s'équilibrent ; mais si les hémolysines prédominent, il y a destruction globulaire ; si les hémopoïétines prédominent, il y a hyperglobulie.

La régénération du sang est probablement due à une augmentation de l'activité hémopoïétique du sérum.

Les hémopoïétines ne sont, d'ailleurs, qu'une variété spéciale de *Cytopoïétines*, que l'on peut mettre en évidence, par la même méthode, au niveau des différentes glandes et qui expliquent une part du mécanisme des régénérations d'organes.

Pratiquement, l'hyperglobulie provoquée par l'injection sous-cutanée

de sérum actif, recueilli 20 heures après une première saignée, est susceptible d'applications thérapeutiques, ainsi qu'il sera relaté plus loin.

Mécanisme de l'hyperglobulie provoquée par le sérum d'animaux en rénovation sanguine (408). — Comme suite aux notes précédentes, nous avons cherché à élucider le mécanisme du processus hémopoïétique que provoquent les humeurs d'animaux en rénovation sanguine.

A. Une première question est de savoir s'il s'agit d'hyperglobulie réelle ou apparente. Or cette hyperglobulie paraît réelle : car nous avons trouvé des chiffres très comparables pour les sangs périphérique, carotidien, cardiaque ou viscéral. Les organes des animaux sacrifiés paraissent, d'autre part, tous gorgés de sang et anormalement riches en hématies. Enfin rien n'indique une déshydratation ou une concentration du sang.

B. Une deuxième question est relative au mécanisme de la prolifération hématique.

a) L'examen du *sang* montre une quantité anormale d'hématies, qui au début, sont petites, grandissent et s'enrichissent progressivement en hémoglobine ; il n'y a qu'exceptionnellement passage, dans le sang, de formes matricielles, d'hématies nucléées ou de myélocytes ; mais on sait que ces formes n'existent pas davantage au cours de la régénération physiologique du sang après saignée.

b) L'examen de la *moelle osseuse* permet de compléter ces données et d'affirmer l'intensité de l'hémopoïèse. La moelle est rouge, en activité. Histologiquement, elle présente une réaction intense, très comparable à la réaction médullaire que l'on observe consécutivement à une saignée. Cette réaction est surtout normoblastique : un très grand nombre d'hématies nucléées constituent, dans certains îlots, la moitié ou les deux tiers des éléments cellulaires. La transformation de ces hématies nucléées en hématies adultes se fait probablement, avec rapidité, dans la moelle elle-même : car on y constate un nombre anormal d'hématies déjà privées de noyaux. Par contre, la réaction myélocytaire est relativement discrète. Il y a donc, jusqu'à un certain point, réaction dissociée et spécifique de la moelle, dans le sens de l'élaboration des hématies.

Ces constatations prouvent que l'hyperglobulie, provoquée par l'hémopoïétine, est comparable, dans sa genèse et ses résultats, à la rénovation sanguine, intense et immédiate, provoquée par la saignée.

Sur l'activité hémopoïétique de différents organes au cours de la régénération du sang. — Nous avons recherché, parallèlement à l'action du sang,

l'action des différents tissus (prélevés en pleine crise hématique de régénération) sur la prolifération globulaire.

Tandis que le *sérum* provoque des augmentations globulaires de 4 millions 9 à 7 millions dans un cas, de 4 millions 6 à 6 millions dans un autre, la *moelle osseuse*, rouge, provoque par injection chez un animal neuf des gains de près de 3 millions par mm³ en trois jours dans un premier cas ; de 1 million 5 en deux jours dans un second ; de 1 million 5 en deux jours dans un troisième.

Le *cerveau* donne parfois des hyperglobulies considérables, mais assez inégales (de près de 2 millions dans un cas ; de 1/2 million dans un autre), ce qui est peut être en rapport avec la fixation des substances actives sur les lipoïdes cérébraux.

Le foie donne lieu à de médiocres augmentations. Ni la rate, ni l'appareil lymphoïde de l'intestin, ni le rein, ni la capsule surrénale, ni le muscle ne donnent d'hyperglobulie.

Pratiquement, le sérum et la moelle osseuse d'animaux saignés sont seuls susceptibles d'utilisation thérapeutique. L'injection vasculaire, l'injection sous-cutanée et même, à un moindre degré, l'ingestion par voie rectale ou buccale provoquent l'hyperglobulie. Chez l'homme, cette méthode nous a donné des hyperglobulies de plus de deux millions d'hématies par mm³, qui persistent assez longtemps lorsque n'agissent pas de causes persistantes et contraires de déglobulisation.

B. — Régénération du Rein

Hyperplasie compensatrice du rein après néphrectomie unilatérale (196). — On sait qu'après extirpation d'un rein, l'autre rein s'hypertrophie considérablement. Il est possible d'estimer pondéralement cette hypertrophie compensatrice, en comparant au poids du rein primitivement enlevé, celui du rein restant, après un certain délai et dans certaines conditions physiologiques ou thérapeutiques. Nous avons fait cette étude chez le lapin, animal dont les deux reins, généralement sains, ont sensiblement le même poids.

a) Un premier fait, capital, est relatif à la constance de l'hyperplasie compensatrice après enlèvement de la moitié du parenchyme rénal. En effet, dans nos expériences, sur 92 animaux néphrectomisés du côté droit, 5 seulement n'ont présenté aucune augmentation de poids du rein gauche,

après un délai de 10 à 20 jours. Presque constamment, on observe une augmentation de poids qui se produit avec une vitesse et une énergie surprenantes. Certains de nos reins n'ont augmenté que de 16,6 p. 100 en 9 jours, de 16,1 p. 100 en 19 jours; mais d'autres ont augmenté de 24,7 p. 100 en 15 jours, et, dans certains cas même, l'augmentation a pu atteindre 40 p. 100 en 19 jours et même 53 p. 100 en 15 jours. La moyenne de nos expériences nous a donné une augmentation de 33 p. 100 en deux semaines : soit, en quinze jours, un accroissement du tiers du parenchyme conservé.

b) *La vitesse* de cette hypertrophie est non moins surprenante que son intensité. En effet, dès les premiers jours, on constate une augmentation de poids considérable, qui a pu dépasser 25 p. 100 en 4 jours et atteindre jusqu'à 47 p. 100 en 7 jours.

Pareille vitesse de croissance éveille quelques doutes sur la nature même de l'augmentation pondérale.

Il est probable que, dès le début, un afflux de liquides et de matériaux nutritifs se produit au niveau du parenchyme rénal, précédant (et peut-être occasionnant) la prolifération cellulaire. Après cette première phase d'approvisionnement, aqueux et nutritif, et sous des influences stimulantes de la prolifération cellulaire, se produit la véritable régénération. L'intrication de ces phénomènes en gêne d'ailleurs l'appréciation. Aussi avons-nous eu soin, dans nos expériences comparatives, de ne mesurer la prolifération qu'à partir du 14e jour.

Cette interprétation a été confirmée par MM. Morel et Verliac qui ont retrouvé, chez les rats, les mêmes phénomènes et constaté l'extrême vitesse d'augmentation de poids du rein, pendant les premiers jours, sous l'influence de la congestion et de l'œdème.

c) Un autre fait important est relatif à la très grande variabilité individuelle d'activité prolifératrice d'un animal à l'autre. En effet, si certains sujets régénèrent peu leur rein, d'autres, par contre, ont une activité prolifératrice considérable : généralement, les animaux jeunes sont, à cet égard, supérieurs aux autres. D'ailleurs il est à noter, comme phénomène connexe, que le poids même du parenchyme rénal est très inégal d'un animal à l'autre, tout en étant très comparable pour l'un et l'autre rein.

Ces résultats peuvent être juxtaposés aux résultats similaires obtenus pour la régénération du sang. Dans les deux cas, il y a immédiatement une hydratation considérable, qui précède la véritable régénération ; dans les deux cas, il y a, dans l'intensité et la vitesse de la régénération, des

différences individuelles considérables. Nous reviendrons plus loin sur l'activité cytopoïétique du rein au cours de la régénération rénale.

C. — Régénérations du foie, du pancréas, des surrénales, etc.

Hyperplasie hépatique après résection, par ingestion de foie régénéré ou de foie fœtal. — Nous avons étendu au foie les constatations précédemment faites pour la régénération du sang et du rein, relatives à la présence de cytopoïétines au cours des régénérations ou du développement embryonnaire.

L'injection de sérum provenant d'animaux ayant subi préalablement une résection étendue du foie, l'ingestion d'extraits de ce foie hyperplasié, enfin l'ingestion de foie fœtal déterminent chez les animaux neufs, une prolifération cellulaire intense, caractérisée par une très grande abondance de cellules à noyaux multiples, par un élargissement des travées, qui contiennent de front trois ou quatre cellules hépatiques, enfin par une multiplication cellulaire abondante, les cellules étant petites, à protoplasme abondant, à gros noyaux, tassées les unes contre les autres ; parfois la prolifération nucléaire est telle que les noyaux arrivent à se toucher les uns les autres et donnent aux travées cellulaires une forme en chenille très spéciale.

Parallèlement, on constate une suractivité fonctionnelle du foie. L'urée urinaire augmente : dans un cas, par exemple, elle passe, après ingestion de foie fœtal d'agneau, de 1 gr. 83 (moyenne de 10 jours) à 2 gr. 82 (moyenne de 7 jours) et à 3 gr. 83 (moyenne de la deuxième semaine d'ingestion). La quantité d'urée a donc plus que doublé après le laps de temps nécessité pour la prolifération cellulaire que détermine l'hépatopoïétine fœtale.

Régénérations du pancréas (27, 42, 47). — Nous avons étudié le processus de réparation du pancréas, dans divers cas où nous avions déterminé des altérations traumatiques, toxiques ou infectieuses de cet organe.

Ces réparations se font avec une très grande rapidité. Dans un cas, par exemple, nous avions réalisé deux fois la section complète de la glande entre deux fils de catgut : notre but était de supprimer la sécrétion externe de la glande et d'observer les modifications ainsi imprimées aux îlots de Langerhans. Or le but ne fut pas atteint, la réparation de cette double section s'étant faite très rapidement, et la glande ne s'atrophia pas ; notre expérience de 1898 a été reprise, depuis, par Weichselbaum, Opie,

Laguesse, etc. (chez le lapin, au lieu du chien) et on a obtenu ainsi l'atrophie du pancréas avec survie des seuls îlots.

La réparation pancréatique se fait si facilement chez le chien, que, quel que soit l'écartement des fragments, on observe rapidement une réparation parfaite de la glande : au bout de deux mois, il est impossible de retrouver la moindre trace des sections complètes de l'organe.

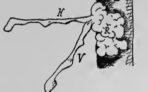


Fig. 8. — Régénération d'un pancréas de chien complètement sclérosé à la suite d'une injection de tuberculine (face postérieure) : H, branche horizontale ; V, branche verticale. Régénération en R, derrière le duodénum D.

Dans divers cas pathologiques, nous avons observé des régénérations pancréatiques remarquables. Dans un cas, par exemple (fig. 8), à la suite d'injection intraglandulaire de dix gouttes de tuberculine, les deux lobes du pancréas furent transformés en deux cordons fibreux avec disparition complète des éléments cellulaires : or il n'y avait pas eu chez ce chien de troubles d'insuffisance pancréatique. On trouva, en effet, en arrière du duodénum, en un siège où n'existait antérieurement aucune parcelle de glande, une grosse masse lobée, faisant presque entièrement le tour de l'intestin et représentant une partie régénérée très vivante, dont la structure était exactement celle de la glande pancréatique hyperplasiée. Cette régénération si importante, s'était réalisée rapidement, puisque le chien a été sacrifié cinquante jours après l'injection de tuberculine.

D. — Facteurs cytopoïétiques divers aux cours des régénérations

Sur l'activité cytopoïétique du sang et des organes régénérés au cours des Régénérations viscérales. — Nous avons été amené à penser que les hémopoïétines, que nous avons précédemment décrites, ne constituent qu'une variété de cytopoïétines et qu'on peut provoquer la formation d'autres substances stimulantes de la prolifération cellulaire, lors de la régénération de différents viscères, en suivant la même méthode générale. Nous avons montré l'existence de ces substances au niveau du rein, des capsules surrénales, du foie et du pancréas.

Dans une première opération on résèque chirurgicalement une partie de l'organe (foie, pancréas), ou l'un des deux organes symétriques (reins, capsules surrénales). Après un délai variable (dix à trente jours), l'animal est sacrifié par saignée : la pesée et l'examen histologique montrent généralement alors un processus d'hyperplasie et de régénération, parfois très actif, au niveau du parenchyme conservé. On injecte à des animaux neufs quelques cm³ de sérum de ce premier sujet, ou l'extrait de l'organe en voie de prolifération régénératrice. Après quelques jours, on constate généralement des signes non douteux d'hyperplasie et de prolifération.

Avec les *capsules surrénales* on obtient, par exemple, chez le cobaye, quatre jours après injection de 11 cm³ de sérum épinéphro-poïétique, une augmentation de poids manifeste, puisque celles-ci représentent 1/16ᵉ, du poids des reins, alors qu'à l'état normal ce rapport n'est que de 1/75ᵉ. L'hyperplasie porte surtout sur la couche corticale fasciculée.

Avec les *reins*, on obtient, de même, une poussée néphro-poïétique intense, après injection de sérum ou d'extrait de rein régénéré ; la diurèse se modifie et augmente. L'examen histologique montre une prolifération nucléaire intense, etc.

Avec le *foie*, l'organe apparaît gros, succulent avec travées pluricellulaires, avec noyaux multinucléés surabondants, etc.

Avec le *pancréas*, on a observé, de même, des phénomènes de prolifération cellulaire avec noyaux multiples et mitoses jusque dans le canal excréteur.

Influences physico-chimiques favorisant les régénérations (47). — Il semble que, la lésion d'un organe une fois constituée, la seule thérapeutique efficace consiste à faire régénérer cet organe pour lui rendre son activité fonctionnelle antérieure. On doit donc réserver, dans l'avenir, la plus large place à la thérapeutique de rénovation cellulaire, la seule durable, et étudier, avec le plus grand soin, tous les procédés susceptibles d'agir sur cette rénovation. C'est à cette tâche, très ardue, que nous nous sommes consacré depuis plusieurs années ; si les résultats obtenus ne sont encore que partiels, ils n'en sont pas moins très encourageants. Nous les résumons dans leur ensemble.

a) *L'influence des agents physiques sur la régénération* est évidente en de multiples exemples. Nous avons expérimentalement étudié (particulièrement au niveau des muqueuses, du foie et du rein), la prolifération cellulaire déterminée par les traumatismes, le massage et par des corps

étrangers inertes (fragments d'éponges, fils, etc.), prolifération qui prend, très fréquemment, un type pseudo-néoplasique, principalement au niveau des muqueuses, comme l'intestin, la vessie ou la vésicule biliaire.

Nous avons étudié, d'autre part, au niveau du rein, l'influence hyperplasique très nette de faibles irradiations par les rayons X.

β) *L'influence des agents chimiques* est également nette, au moins pour certains d'entre eux et, principalement, à très petites doses. Nous avons, notamment, étudié l'action sur la prolifération épithéliale, de cantharidine, de scarlacht-roth, d'iode, de phosphore, de lécithine, de jaune d'œuf, de fibrine et de diverses substances nutritives mises en contact direct avec les tissus.

γ) *L'influence des agents infectieux* et de leurs toxines se manifeste principalement par des réactions mésodermiques (leucocytes, moelle osseuse). Néanmoins nous avons étudié certaines proliférations épithéliales provoquées par le pneumocoque au niveau du poumon (pneumonie épithéliale), par la toxine typhique au niveau des greffes cutanées : on connaît, d'ailleurs, des proliférations épithéliales d'origine infectieuse (variole, clavelée), beaucoup plus importantes. Nous avons étudié, sans grand résultat, l'influence, sur la prolifération, de sucs provenant des néoplasmes.

δ) Nous avons étudié, surtout, l'action de certains *agents physiologiques*, excitants normaux de la prolifération (sperme, tissus embryonnaires, divers extraits d'organes, etc.). Nous avons obtenu, par plusieurs de ces agents, des proliférations glandulaires parfois curieuses, mais difficiles à apprécier dans la majorité des cas. Ces recherches nous ont conduit à une série de résultats relatifs à l'utilisation thérapeutique des extraits organiques, des extraits fœtaux, etc.

Enfin nous avons étudié l'action excitante exercée par les produits d'élaboration des glandes, ainsi que par les produits résultant de la prolifération d'un organe (cytopoïétines).

C'est dans cette voie surtout que nous poursuivons nos recherches, en vue de provoquer artificiellement les régénérations thérapeutiques d'organes.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX RELATIFS AUX ORGANES DIGESTIFS (ESTOMAC, INTESTIN, FOIE, PANCRÉAS), ETC.

Une grande partie de nos recherches a été consacrée à l'étude anatomique, physiologique, clinique et thérapeutique des organes digestifs. Nous résumerons successivement nos travaux relatifs aux glandes salivaires, à l'estomac, à l'intestin, au pancréas, au foie et au péritoine.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES SUR LE TUBE DIGESTIF

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nous avons étudié avec prédilection une série de problèmes, physiologiques et cliniques, relatifs au tube digestif.

A. Dans la **salive**, nous avons découvert, en 1896, une des premières *oxydases* animales. Nous avons décrit, d'autre part, des réflexes sécrétoires, œsophago-salivaires et œsophago-nasal, connexes du réflexe œsophago-salivaire de Roger.

B. Relativement à l'**estomac et à sa sécrétion interne** nous avons précisé, avec Lelièvre, certains points de l'*histologie des cellules bordantes :* selon nous, leur position péritubulaire et leur groupement autour des vaisseaux démontrent la réalité d'une *sécrétion interne de l'estomac*, conception qui, depuis, a été reprise de différents côtés.

C. Les **mouvements de l'estomac et du pylore** ont été étudiés grâce à plusieurs méthodes convergentes.

La méthode de la *perfusion* (que nous avons appliquée pour la première fois, avec Roger Glénard, à l'estomac et à l'intestin), nous a permis d'analyser, d'enregistrer et de cinématographier les divers types de

mouvements du tube digestif. Un des résultats de ces recherches est relatif à l'opposition des mouvements antro-gastriques et bulbo-duodénaux qui se font équilibre de chaque côté du pylore : les mouvements antipéristaltiques du bulbe duodénal peuvent s'opposer aux mouvements de l'antre prépylorique, soit pour soulager le sphincter, soit pour faire refluer les liquides duodénaux dans le réservoir stomacal (afin d'y opérer non plus une digestion acide, chlorhydro-peptique, mais une digestion alcaline, pancréatico-biliaire).

D. Les **mouvements de l'intestin** ont été étudiés par la perfusion, ainsi que l'influence qu'exercent sur eux divers facteurs physiques, chimiques, circulatoires (pression, vitesse, viscosité), humoraux (bile, suc pancréatique, extraits divers). Nous avons étudié, notamment, par cette technique, sur les segments digestifs en survie, l'influence des aliments et des purgatifs sur le péristaltisme intestinal.

La méthode des *fistules duodénales* nous a permis d'analyser le **jeu du sphincter pylorique** et de mettre en évidence certaines influences qui attribuent à l'estomac et à l'intestin un rôle nouveau. Les *influences psychiques* ont été, dans nos expériences, manifestes pour exagérer ou inhiber les mouvements de l'estomac et du pylore).

L'état physique des ingesta se modifie, en effet, notablement dans l'estomac. Celui-ci a un rôle important d'**équilibration physique**, afin que les ingesta ne passent à travers le pylore qu'à un état favorable de consistance, de chaleur et de concentration moléculaire.

Nous avons, particulièrement, démontré les vitesses différentes d'évacuation gastrique, suivant la consistance fluide, semi-fluide, émulsionnée ou solide des ingesta, suivant leur température, suivant enfin leur concentration moléculaire : le point de départ de ces réflexes physiques est dans le duodénum. Tels sont, notamment, le *réflexe* Δ*-régulateur*, le *réflexe thermique* ou *mécanique* du pylore, etc., que nous avons décrits avec Chassevant, Monsseaux et Slavu.

L'état chimique des ingesta provoque, de même, suivant les cas, des ouvertures à éclipse ou de fermetures du pylore. Nous avons décrit, notamment, le processus de *régulation de l'acidité gastrique*, que, de son côté, Boldireff a dénommé « autorégulation acide ».

Nous avons étudié la vitesse de passage des *aliments* suivant leur état physico-chimique et leur degré de transformation. Nous avons montré, notamment, que le passage des graisses se produit tardivement dans l'estomac et qu'il est précédé par le reflux des sucs duodénaux dans

l'estomac. Nous avons, avec Slavu, appliqué ces données au temps de passage des diverses sortes de lait.

Nous avons enfin étudié, avec Nidey, la vitesse de passage à travers le pylore des diverses formes médicamenteuses, ainsi que nous le verrons dans la quatrième partie.

E. L'***absorption et la transsudation intestinales*** ont été étudiées avec Amet, l'*absorption des solutions salines*, les *échanges* qui se produisent à travers la paroi, le mode d'équilibration moléculaire, le rôle de certains sels (magnésium) indépendamment de leur concentration, etc.

Nous avons, enfin, démontré le rôle considérable de la cellule vivante elle-même dans l'absorption et les échanges salins, soit en la supprimant par des anesthésiques (chloroforme, etc.), soit en en stimulant le fonctionnement (pilocarpine); nous avons enfin étudié l'action des lymphagogues sur l'intensité des échanges salins intestinaux.

F. Nous avons étudié cliniquement diverses méthodes nouvelles d'exploration gastrique, celle notamment du *repas fictif*, de l'*épreuve de l'alcool*, qui provoquent la sécrétion gastrique sans aucun aliment susceptible de gêner le dosage ultérieur des éléments caractéristiques; celle des tubes au phosphate de chaux, aux diverses myosines qui permet de suivre le travail effectif de la digestion après un repas complexe et de mesurer l'activité digestive différente pour les principaux aliments albuminoïdes, etc.

Nous avons, d'autre part, cherché à produire des *ulcères gastriques* par exérèse (ce qui est facile en enlevant une quantité de muqueuse suffisante), afin de préciser le déterminisme de leur pathogénie, de suivre les étapes de leur réparation et d'étudier les avantages des greffes chirurgicales de muqueuse gastrique.

Enfin nous terminons par l'exposé de quelques travaux cliniques (État des fibres élastiques dans la dilatation de l'estomac ; Cancer en jante de l'intestin, etc. ; Cancer iléo-valvulaire ; Syndromes gastro-intestinaux périodiques ; Origine et tension des gaz digestifs, aérophagie et tympanisme, etc.).

Enfin, nous avons étudié, cliniquement et par la radiographie, les *changements de position des divers segments digestifs* dans les principales attitudes du corps et suivant les diverses lésions morbides. Nous en avons tiré une série de déductions pour le diagnostic des adhérences et symphyses viscérales, pour la thérapeutique orthopédique des ptoses viscérales et pour l'amélioration diététique du travail digestif.

A. — Glandes salivaires

Sur une oxydase de la salive (11). — Nous avons étudié, en 1896, un ferment oxydant de la salive agissant sur la teinture de gaïac, l'aldéhyde salicylique et la paraphénylène-diamine. La salive provoque, en milieu alcalin, une oxydation de ces réactifs qui se traduit par diverses colorations. Cette oxydation en milieu alcalin diffère de celles provoquées par les oxydases végétales (laccase, tyrosinase), et étudiées notamment par Gabriel Bertrand et par Bourquelot; elle se produit jusqu'aux environs de 80° avec son optimum à 40°.

Depuis cette note, les idées se sont précisées, quant aux diverses variétés de ferments oxydants: l'action de la salive, telle que nous l'avons décrite, semble devoir être rapportée à une *peroxydase:* cette diastase a été retrouvée, depuis, par divers auteurs, notamment avec la benzidine sur les coupes histologiques des glandes salivaires elles-mêmes (Fiessinger).

Nous avons constaté, dans la même note, que le pus présente la même action oxydasique. La peroxydase salivaire se rapproche donc de la peroxydase leucocytaire (Portier); or, on sait la richesse de la salive en leucocytes. Néanmoins l'oxydase salivaire démontrée sur les coupes mêmes de la glande n'est pas en faveur d'une origine leucocytaire.

Le mucus nasal et les larmes présentent également cette réaction; ni l'urine, ni la bile ne la donnent.

Réflexes sécrétoires de l'œsophage : réflexes œsophago-salivaire, œsophago-nasal, œsophago-lacrymal et œsophago-œsophagien (78). — Dans un court travail, confirmatif de celui du Pr Roger sur le réflexe œsophago-salivaire, nous apportons quelques faits nouveaux. Nous insistons, en particulier, sur ce que l'introduction, dans l'œsophage, d'un corps étranger tel qu'une sonde gastrique, provoque, le plus habituellement, une sécrétion salivaire intense, telle que, lors du cathétérisme œsophagien, la salive coule hors de la bouche: une cause d'erreur peut même en résulter, pour l'analyse, par dilution du suc gastrique.

A côté de ce réflexe principal, nous décrivons, pour la première fois, deux autres réflexes accessoires qui, souvent, sont déclanchés en même temps que le réflexe salivaire.

L'un est le *réflexe œsophago-nasal*, caractérisé par une abondante sécrétion nasale, qui se produit souvent (mais non toujours) lors du passage de la sonde dans l'œsophage.

L'autre est le *réflexe œsophago-lacrymal*, associé au précédent,

quoique un peu moins fréquent, caractérisé par une abondante sécrétion de larmes et qui survient un peu plus tardivement que les deux autres.

Enfin un autre réflexe sécrétoire, *œsophago-œsophagien*, aboutit à la sécrétion, par les glandes œsophagiennes, d'un liquide bien particulier, très visqueux et adhérent, qui diffère essentiellement de la salive, englue la sonde et les doigts et dont le but est, certainement, de favoriser le glissement des corps étrangers à travers l'œsophage.

Pathologie des glandes salivaires (132, 1908). — Dans notre article relatif aux Maladies des glandes salivaires, après avoir étudié l'anatomie, l'histologie, la physiologie de ces glandes, la bactériologie et la cytologie de leurs sucs, nous passons en revue la sémiologie générale qui en dépend et insistons notamment sur le diagnostic des sialorrhées.

Nous étudions ensuite, individuellement, les maladies des glandes salivaires : les parotidites infectieuses au cours des stomatites, des cachexies, de l'ulcus gastrique, des cirrhoses, etc. ; les parotidites toxiques (saturnine, iodique, etc.), la lithiase salivaire, la tuberculose, etc.

Plusieurs recherches personnelles et plusieurs observations originales (notamment sur les parotidites cachectiques) ont été insérées dans cet article.

B. — Muqueuse gastrique et sécrétion interne

Structure et situation des cellules bordantes de l'estomac. Leur double ordination canaliculaire et vasculaire. Leur double sécrétion externe et interne (134 et 137). — Nous avons, avec Lelièvre, étudié histologiquement les cellules bordantes de l'estomac dans diverses conditions de fonctionnement. La topographie de ces cellules est facilitée par leur forme caractéristique, leur aspect granuleux et leurs réactions acidophiles. On les trouve à la surface de la muqueuse fundique, au milieu des cellules superficielles de revêtement et, en beaucoup plus grand nombre, dans les glandes fundiques, principalement au niveau du col.

1° Les *cellules bordantes de surface* n'ont pas assez attiré l'attention : elles se présentent en petit nombre, parmi les cellules muqueuses, à un niveau où les cellules principales sont complètement absentes : nous en tirons certaines déductions contre la prétendue filiation de ces deux types cellulaires.

2° Au *niveau du col*, elles sont très nombreuses, et, par là même, occupent une situation assez superficielle. Elles peuvent facilement évacuer leur sécrétion ; mais en même temps, elles ont un large contact,

par leur extrémité profonde, avec le réseau vasculaire péritubulaire qui les longe, ainsi que nous l'avons vu sur des pièces injectées.

Au niveau du corps de la glande, les cellules bordantes se raréfient par rapport aux cellules principales : c'est à ce niveau qu'il est intéressant surtout, d'étudier leur double contact vasculaire et canaliculaire :

a) *Par rapport à la lumière fundique*, les cellules semblent, d'abord, assez indépendantes : cependant, la méthode Golgi-Cajal permet d'y constater un réseau de fins canalicules intracellulaires (que l'on retrouve après coloration par l'hématoxyline au fer), et qui permet à la cellule,

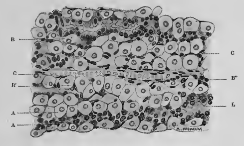


Fig. 9. — Coupe de la muqueuse fundique de l'estomac de chien. Les cellules principales foncées A sont disposées le long de la lumière glandulaire L, tandis que les cellules bordantes claires B sont excentriques par rapport au tube glandulaire et disposées le long des capillaires C, leur constituant même en B' B'' un revêtement continu.

même excentrique, de déverser sa sécrétion dans la lumière centrale. Ces canalicules sont parfois, chez le chien, bourrés d'éléments d'apparence spirillaire, colorés jusque dans la cellule par l'hématoxyline au fer et que nous avions pris, d'abord, pour des produits d'excrétion; ce sont, en réalité, des parasites qui s'infiltrent à l'intérieur des cellules bordantes, avec une spécificité tout à fait remarquable : l'examen à l'ultra-microscope en montre, en effet, nettement la mobilité. L'invasion des cellules bordantes, et d'elles seules, par les spirilles est probablement en rapport avec la qualité de leur sécrétion.

b) *Par rapport aux vaisseaux*, les cellules bordantes ont également des connexions intimes, qui n'avaient guère auparavant attiré l'attention. Sur les coupes longitudinales, les cellules bordantes sont massées le long des capillaires qui les axent; sur les coupes transversales surtout (princi-

palement sur des pièces à système vasculaire injecté), on voit la coupe des capillaires sanguins entourée de toutes parts par les cellules bordantes, comme si ces capillaires constituaient la lumière centrale d'une glande. Ces cellules, qui entourent un même capillaire, appartiennent d'ailleurs à des acini différents et leurs canalicules intracellulaires divergent vers trois ou quatre tubes fundiques.

L'aspect particulier de ces cellules, axées à la fois par rapport au canal excréteur et aux vaisseaux, éveille à l'esprit l'idée d'une *glande vasculaire*

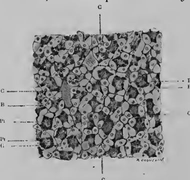


Fig. 10. — Coupe transversale de la muqueuse gastrique profonde (chien). Les glandes coupées perpendiculairement sont orientées, les cellules principales (Pr) autour de la lumière glandulaire, les cellules bordantes B autour des capillaires sanguins C. Cet aspect correspond à une double polarité et à une double sécrétion, externe et interne.

sanguine: en effet, une disposition aussi concentrique par rapport au capillaire semble indiquer qu'une sécrétion cellulaire est déversée dans le capillaire sanguin central autour duquel les éléments sont axés.

Cette conception histologique d'une *sécrétion interne de l'estomac* a ouvert la voie à diverses recherches tendant à démontrer, physiologiquement, la réalité de cette sécrétion.

C. — Motricité gastro-duodénale. — Le jeu du sphincter pylorique

Nous avons étudié comparativement, par diverses techniques, les mouvements de l'estomac et du duodénum, ainsi que le jeu du sphincter pylorique.

Nous avons comparé d'une part les mouvements gastriques que l'on peut observer et photographier à travers la paroi dans certains cas de sténose du pylore (contraction en boule; agitation péristaltique, etc.); d'autre part la succession des images radiographiques que l'on obtient facilement après ingestion de repas bismuthés; d'autre part enfin les mouvements observés directement sur l'intestin vivant ou en survie.

Ces données sont, à rapprocher de celles que nous avons obtenues, dans un très grand nombre d'expériences, par deux techniques nouvelles : la perfusion gastro-intestinale et les fistules duodénales.

A. Mouvements gastro-intestinaux, étudiés par la technique de la perfusion. — Nous indiquons d'une part notre technique, d'autre part les résultats qu'elle permet d'observer et de cinématographier.

1° *Technique de la perfusion gastro-intestinale sur le tube digestif, isolé du corps et en survie* (176, 177, 176, 179, et thèse de R. GLÉNARD). — La méthode de la

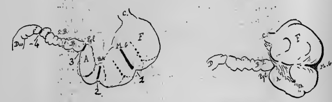


Fig. 11 et 12. — Mouvements de l'estomac de chat, perfusé et en survie. Zones de contraction médiogastrique (M. G.), préantrale (Pr A), pylorique (Pyl.) avec segmentation de l'estomac.



Fig. 13. — Opposition des mouvements péristaltiques du bulbe pylorique et antipéristaltiques du bulbe duodénal.

perfusion gastro-intestinale, que nous avons inaugurée avec R. Glénard, consiste à faire passer, à travers les vaisseaux digestifs, une circulation artificielle à pression et à vitesse constantes, avec du liquide de Locke-Ringer oxygéné ou mieux, avec du liquide d'ascite humaine, du sérum ou du sang défibriné de l'animal lui-même. Le segment digestif, bien que détaché

du corps et maintenu à température constante, à l'étuve, dans une cuve remplie d'eau salée physiologique, continue à vivre pendant plusieurs heures et présente *in vitro*, de très beaux mouvements spontanés dont on peut étudier, enregistrer et cinématographier le rythme.

2° *Mouvements de l'estomac, du pylore et du duodénum perfusés* (202, 203). — Pour l'estomac et le duodénum, nos expériences ont principalement porté sur le chat. Elles nous ont montré (après introduction dans l'estomac

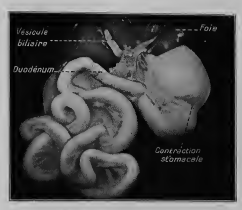


Fig. 14. — Partie d'un film cinématographique des mouvements gastro-intestinaux du chat, avec contractions médiogastriques et rétropyloriques.

d'empois d'amidon assez clair), des mouvements très remarquables, se développant progressivement au niveau du fundus, d'abord peu accentués, puis de plus en plus marqués. Après 2 heures environ, ces mouvements se manifestent particulièrement vers l'antre prépylorique. A ce moment aussi se produisent, du côté du bulbe rétropylorique, une série de mouvements antagonistes qui neutralisent les mouvements prépyloriques (fig. 14) : la résultante des deux forces composantes aboutit, suivant les circonstances, à l'arrêt, au passage ou au reflux à travers le pylore.

a) *Mouvements du fond.* — Du côté du *fundus*, une des images les plus caractéristiques de l'estomac perfusé est représentée par un

globe de contraction ou *ballon fundique*, limité par un *sillon mésogastrique*.

Un autre aspect résulte de la formation de deux globes de contraction de chaque côté d'un sillon mésogastrique (*estomac en bissac*).

Enfin le sillon mésogastrique peut être remplacé par deux ou plusieurs sillons symétriques. Il se produit ainsi une alternance de ventres et de nœuds donnant lieu à une, à deux, et jusqu'à quatre ou cinq boules successives (*estomac en boules soufflées, en rhizômes d'iris*).

En même temps que les globes contractiles et les scissures circulaires, se montrent de véritables ondes péristaltiques, dirigées vers le pylore et qui, d'ailleurs, n'intéressent que rarement la région voisine du cardia.

b) *Mouvements de l'antre prépylorique.* — Du côté de l'antre prépylorique, au niveau d'une zone particulièrement contractile, se produit, à un certain moment, un *sillon préantral*, d'abord esquissé, puis de plus en plus complet, pouvant aboutir à la séquestration, dans l'antre, d'un petit bol alimentaire détaché de la masse stomacale. Ce sillon avance progressivement vers le pylore, l'antre prépylorique séquestrée se rétractant et exprimant son contenu.

Conjointement à la contraction circulaire du préantre et aux mouvements rétractiles d'expression de l'antre, des ondes péristaltiques contribuent, elles aussi, à produire une poussée énergique vers le pylore.

c) *Mouvements du bulbe duodénal.* — Du côté du bulbe duodénal, il se produit, inversement, tant que le contenu stomacal n'est pas en état d'être évacué, une contre-pression qui fait équilibre à la pression antrale.

Ici encore, on constate, d'une part une ou plusieurs *bagues circulaires de contraction rétro-bulbaire*, qui ferment la deuxième partie du duodénum et interdisent l'entrée de l'intestin grêle, alors même que le bulbe duodénal serait devenu perméable; puis, prenant appui sur ces scissures occlusives, se manifestent des mouvements de rétraction et d'expression du duodénum, pouvant réduire de plus de moitié ses dimensions; enfin, des *mouvements antipéristaltiques*, presque incessants, s'observent à ce niveau, qui, eux aussi, contribuent au développement d'une *contrepression rétropylorique faisant équilibre à la pression prépylorique* et repoussent le bol vers le pylore.

Tant que le bol antral, essayé dans le bulbe duodénal, n'est pas apte à passer sans inconvénient dans l'intestin (liquides acides, hypertoniques, trop chauds, trop abondants, trop solides, trop volumineux, anguleux etc.), la contrepression duodénale et les mouvements antipéristaltiques

en empêchent le passage, pouvant même aboutir à son reflux duodéno-gastrique.

Lorsque, par contre, l'élaboration du contenu gastrique est suffisante, l'essai bulbaire, devenu satisfaisant, commande par voie réflexe, humorale ou nerveuse, une inversion des mouvements duodénaux : les bagues de contraction rétro-bulbaires cessent, la rétraction duodénale également et des mouvements péristaltiques se manifestent, qui poussent, dans le grêle, le contenu chassé par la pression antrale de l'estomac à travers le sphincter pylorique relâché.

Enfin, dans certains cas, le contenu gastrique (acide, gras, hypertonique, etc.) doit se transformer dans le réservoir stomacal même, grâce aux sucs duodénaux : il y a alors reflux, dans l'estomac, du contenu duodénal et des sécrétions biliaire et pancréatique, par exagération de la contre-pression bulbo-duodénale qui l'emporte sur la pression antro-gastrique et par mouvements antipéristaltiques du duodénum.

Le bulbe duodénal a donc une motricité très particulière et commande, en partie, le passage ou le reflux des aliments dans l'intestin, suivant le degré de leur élaboration.

d) Mouvements du sphincter pylorique. — Du côté du sphincter pylorique, on observe, indépendamment des mouvements précédents, des mouvements propres d'ouverture ou de fermeture qui sont, généralement, connexes de l'antagonisme antro-bulbaire et qui sont soulagés et facilités par lui. Ces mouvements commandent, par là même, le passage ou l'arrêt de l'évacuation gastrique : nous les avons étudiés surtout par la technique des fistules duodénales (page 82).

En résumé, les mouvements de la grande cavité gastrique aboutissent à l'élaboration, puis à l'évacuation d'un bol antral, lui-même exprimé par les contractions de l'antre à travers le pylore jusque dans le bulbe duodénal. Le bulbe duodénal apparaît comme un véritable laboratoire d'essai des aliments : les réflexes qui s'y produisent, déclanchent l'ouverture ou la fermeture du sphincter, font prédominer l'effort antral ou le contre-effort bulbaire, commandent, par là même, l'arrêt du contenu, son passage ou son reflux pylorique.

L'opposition des mouvements duodénaux et des mouvements prépyloriques, l'importance des ondes antipéristaltiques duodénales constituent une série de faits nouveaux que la méthode de la perfusion nous a permis de voir facilement et de cinématographier. Cette méthode complète les résultats que nous avait antérieurement fournis l'étude du passage

pylorique par la technique des fistules duodénales, résultats que nous allons maintenant résumer.

B. — Le jeu du sphincter pylorique étudié par la méthode des fistules duodénales. — Nous résumons, d'une part notre technique, d'autre part les résultats observés et les lois du passage pylorique que nous avons trouvées.

1° *Technique des fistules duodénales* (80, 117, 118). — Pour étudier le passage pylorique, nous avons réalisé chez des chiens, par un procédé nouveau, des fistules duodénales continentes, permettant de conserver indéfiniment en bon état nos animaux d'expériences. Cette technique consiste simplement à pratiquer la fistulisation du duodénum à la région dorsale, de façon à ce que l'orifice artificiel, ne subissant pas (comme dans la méthode ventrale) l'influence de la pesanteur, se ferme spontanément d'une expérience à l'autre : on évite ainsi l'incontinence de la fistule qui, très rapidement, dans les expériences de nos devanciers, déshydratait l'animal, le cachectisait et ne permettait pas de le conserver en bon état.

A travers le trajet fistuleux établi en deux temps, une fine sonde de verre, introduite au moment de l'expérience, permettait de recueillir les liquides évacués dans le duodénum, et d'observer ainsi les modications de débit et de constitution que les divers aliments subissent dans l'estomac.

Nous avons ainsi constaté de très grandes modifications du passage pylorique, suivant la qualité des substances ingérées :

a) Les *liquides isotoniques* ou proches de l'isotonie passent très rapidement par petits jets successifs, en sorte que le passage de 200 à 300 cm³ peut se faire en quelques minutes. Les *liquides hypertoniques* passent beaucoup plus lentement et s'équilibrent avec les humeurs, avant de pénétrer dans l'intestin.

b) Les *liquides acides* passent lentement et s'équilibrent également.

c) Les *graisses* séjournent très longtemps dans l'estomac et provoquent un reflux transpylorique de bile et de suc pancréatique qui aboutit à la présence gastrique de lipase et à la digestion des graisses.

d) Les *aliments solides* ne passent que si leur forme est très ténue et s'ils sont maintenus en suspension : par exemple, l'ovalbumine, coagulée, râpée et maintenue en suspension dans l'eau grâce à de la gomme adragante, passe presque aussi rapidement que l'ovalbumine liquide, tandis que, non émulsionnée, elle se dépose sur la paroi tandis que l'eau passe seule à travers le filtre pylorique. On constate donc, par cette technique, le passage par

jets, l'arrêt, ou le reflux que nous avons mentionné précédemment sur les estomacs perfusés.

L'estomac n'a donc pas seulement un rôle de réservoir et de broyeur mécanique et chimique, il sert encore à l'*équilibration physique des ingesta.*

2° ***Vitesse de passage pylorique des solutions salines suivant leur concentration moléculaire. Le réflexe Δ-régulateur du sphincter pylorique*** (88). — Nous avons étudié (avec le concours de Chassevant pour la partie chimique) les modifications subies dans l'estomac et le duodénum par diverses solutions salines, ainsi que le fonctionnement du sphincter pylorique en présence de ces solutions. Sur nos chiens porteurs de fistules duodénales, on enregistre la sortie du liquide par le duodénum : on compare la composition chimique, ainsi que le point cryoscopique, des liquides gastriques retirés par tubage, avec celui des liquides duodénaux, évacués par la fistule.

Le mode de passage des solutions salines varie, suivant qu'il s'agit de solutions isotoniques, hypotoniques, hypertoniques :

α) Les *solutions isotoniques* passent très rapidement à travers le pylore sans subir de modifications notables. Aussitôt après leur ingestion, le sphincter pylorique s'ouvre brusquement, par éclipses, et il se produit une série d'*éjaculations* par lesquelles le liquide passe rapidement dans le duodénum : par exemple, la traversée de 200 cm^3 d'une solution à 7 p. 1.000 NaCl donne 106 cm^3 pendant les 5 premières minutes, 62 cm^3 pendant les 5 suivantes et est terminée en moins d'un quart d'heure.

β) Les *solutions hypotoniques* (l'eau distillée notamment) sont évacuées un peu moins rapidement. Néanmoins, cette évacuation est encore rapide. Les sécrétions biliaires et pancréatiques en relèvent, d'ailleurs, vite le point cryoscopique.

γ) Les *solutions hypertoniques*, par contre, séjournent beaucoup plus longtemps dans l'estomac : suivant leur concentration moléculaire, elles restent dans l'estomac trois quarts d'heure, une heure ou davantage. On constate, d'autre part, que, au fur et à mesure que se prolonge le temps de séjour, la concentration diminue : le Δ cryoscopique tombe, par exemple, successivement de — 1°44 à — 1°13, à — 1°11, à — 0°99, à — 0,97 ; — 0,81 et à — 0,71 en 3/4 d'heure. Le Cl, qui était de 10 gr. par litre, tombe à 9,23 ; 8,52 ; 7,81 ; 7,10 ; 6,74 ; 6,39 ; 4,76.

La dilution ne peut s'expliquer uniquement par addition de sécrétions salivaires, gastriques et duodénales ; car, dans certains cas, cette

dilution exigerait plus de 2 litres de liquide secrété; il est probable qu'une partie des sels reste fixée sur la muqueuse et le mucus. Ce mécanisme d'équilibration est donc complexe. L'occlusion ou l'ouverture du pylore a, d'ailleurs, pour origine un réflexe duodénal.

3° ***Équilibration thermique. — Vitesse de passage des solutions suivant leur température*** (118). — Le rôle d'équilibration physique de l'estomac, que nous avons montré pour la concentration moléculaire, s'exerce aussi vis-à-vis de la température. Une solution passe d'autant plus vite dans l'intestin qu'elle est plus voisine de la température du corps et moins nocive pour la muqueuse. Par exemple, une solution isotonique, glacée ou très chaude, séjourne dans l'estomac et s'y met en équilibre thermique avec le milieu avant de passer dans le duodénum. Une solution tiède ou modérément chaude passe, par contre, beaucoup plus vite et fait ouvrir le pylore, tandis que les autres le contracturent.

Continuant nos recherches, Monsseaux a vu de même, dans notre laboratoire, que le passage pylorique d'une eau minérale se fait beaucoup plus vite lorsque cette eau est préalablement tiédie.

Bien des faits cliniques s'accordent avec ces expériences : un liquide glacé trouble la digestion, pèse sur l'estomac ; des infusions tièdes ou modérément chaudes, prises après le repas par exemple, favorisent, par contre, l'évacuation gastrique.

4° ***La traversée pylorique suivant la consistance des ingesta physiques (état liquide, semi-liquide, émulsionné ou solide). Contrôle pylorique du travail mécanique de l'estomac.*** — Après l'influence de la concentration moléculaire, nous avons étudié l'influence d'un autre facteur physique, l'état solide, semi-liquide ou liquide, sur la vitesse de la traversée gastrique et du passage pylorique.

Nous avons recherché cette influence après absorption de phosphate de chaux, de sous-nitrate de bismuth, d'ovalbumine, etc., en faisant varier la consistance pour une même solution.

Avec l'*ovalbumine*, par exemple, les résultats sont très différents suivant l'état mécanique d'un même corps.

Une solution aqueuse d'eau albumineuse (à 15 gr. par litre) donne un écoulement immédiat et rapide, la presque totalité étant évacuée en 20′ environ. Si l'albumine est coagulée, puis râpée de façon à se présenter divisée en très fines particules, et mise en suspension dans une même

quantité d'eau, le mélange passe assez rapidement ; mais il se clarifie bientôt, l'eau passant presque seule et les particules d'albumine restant sur le filtré constitué par les replis de la muqueuse juxtapylorique. Les dernières portions sont, au contraire, retardées dans leur passage et très riches en petits fragments d'ovalbumine.

Si, par contre, on a soin d'émulsionner ce mélange par addition de gomme (qui n'a par elle-même aucune action sur la traversée gastrique), la traversée se fait régulièrement, sans la sédimentation précédente, avec la même vitesse que l'eau albumineuse de même concentration et de même température.

On peut donc admettre que le passage ou la rétention, dans l'estomac, d'une même substance dépend, en grande partie, de ses qualités physiques, en particulier de sa consistance et de son volume, puisque la même ovalbumine passe rapidement ou est retenue plus ou moins longtemps, suivant qu'elle est liquide, émulsionnée en petits grains ou, au contraire, solide.

Le but physiologique de l'estomac est précisément, cette trituration, mécanique ou chimique, qui protège l'intestin et n'y laisse pénétrer que de très fins fragments, incapables de l'obstruer. On s'en rend bien compte sur des chiens sans estomac où le moindre aliment tant soit peu consistant provoque des accidents d'obstruction.

Inversement, certaines substances liquides, mais qui coagulent dans l'estomac, telles que le lait, y séjournent, par là même, un assez long temps et jusqu'à ce qu'elles soient divisées mécaniquement. On peut même se demander si la coagulation du lait dans l'estomac n'a pas pour but de l'y faire séjourner au cours de la digestion.

Nos expériences établissent nettement ce rôle mécanique du pylore sur le passage des aliments liquides, semi-liquides, solides ou coagulés et, par là même, sur la marche de leur digestion.

5° ***Des modifications subies, dans l'estomac et le duodénum, par les solutions acides ingérées. — Auto-régulation de l'acidité gastrique*** (88). — Après l'influence de l'état mécanique, de la concentration moléculaire, de la chaleur, sur la vitesse de passage pylorique, nous avons abordé celle de l'acidité.

Nous avons comparé, à cet égard, la traversée gastrique des solutions chlorhydriques, sulfuriques, phosphoriques et lactiques, à divers degrés d'acidité. Nous avons constaté qu'au cours de cette traversée gastrique, l'acidité des solutions diminue notablement : par exemple, la quantité de

SO^4H^2 passe de 2.60 pour 1.000 à 1.93 après 20′, à 1.30 après 1 h.35 ; de 4.33 à 2.94 après 1/2 h. ; de 4.87 à 2.85 après 1/2 h., à 2.64 après 1 h. ; l'acidité passe de même, en 1 heure, de 1.77 à 0°92 ; de 3.55 à 0°88, etc.

L'acidité totale diminue donc et cette diminution est d'autant plus rapide que la solution est plus acide. Cette tendance vers la neutralisation est attribuable, d'une part à la fixation d'une partie de l'acide sur la muqueuse ou sur le mucus, d'autre part à la dilution par des liquides salivaires ou gastriques et, principalement, au reflux de liquides duodénaux alcalins, (bile, suc pancréatique). Ces liquides, s'ils sont hypotoniques, sont d'autre part ramenés à la concentration physiologique par addition de chlorures.

En résumé, le séjour de solutions acides dans l'estomac tend à en assurer l'équilibre chimique : l'acidité au-delà d'un certain taux diminue, tandis que le Cl total augmente et que la concentration moléculaire augmente et tend vers l'isotonie.

Boldyreff, en 1907, a retrouvé des faits analogues et insisté, à son tour, sur *l'auto-régulation* de l'acidité gastrique que nous avions signalée en 1905.

6° ***Passage pylorique des solutions de glucose*** (85). — Comme suite à nos précédentes communications sur le passage pylorique des solutions salines, nous avons étudié le passage de solutions glucosées, afin de vérifier la loi que nous avions indiquée sur l'équilibration moléculaire des solutions et afin de pouvoir déceler, plus facilement que dans le cas précédent, les échanges chlorurés qui se produisent lors de cette équilibration.

D'une façon générale, les solutions de glucose suivent les lois que nous avons indiquées pour les solutions salines : leur passage pylorique est d'autant plus rapide que leur concentration moléculaire est plus proche de l'isotonie, d'autant plus lent qu'elle en est plus éloignée.

Par exemple, une solution voisine de l'isotonie ($\Delta = -0°56$) passe en moins d'une demi-heure ; une solution hypotonique ($\Delta = -0°32$) passe en 3/4 d'heure ; une solution hypertonique ($\Delta = -1.06$) passe en une heure. A concentration moléculaire égale, le glucose passe, d'ailleurs, moins vite que le chlorure de sodium et une partie s'absorbe dans l'estomac.

Pour cette équilibration, l'organisme utilise le suc salivaire, la sécrétion gastrique (chlorurée, mais non acide ni peptique), la bile, le suc pancréatique. Ici encore, le réflexe pylorique apparaît comme un remarquable moyen de protection de l'intestin contre les liquides irritants ou osmonocifs qu'il ne laisse passer qu'une fois transformés et assimilables.

7° ***Passage pylorique des graisses émulsionnées ou non*** (100). — Le transit stomacal des graisses est très prolongé et le passage pylorique, étudié chez nos animaux à fistule duodénale, est, en fait, très tardif, demandant plusieurs heures. Leur évacuation semble, d'ailleurs, d'autant plus tardive que leur point de fusion est plus élevé.

Lorsque la graisse est mélangée à un liquide (eau, solutions salines), il se produit, dans l'estomac, une sédimentation : l'eau est évacuée seule au début, mais plus tardivement que s'il n'y avait pas de graisse : quant à la graisse, elle n'est évacuée que beaucoup plus tard.

Si la graisse est bien émulsionnée, le mélange homogène passe sans sédimentation, mais à une époque tardive. Ceci explique que le lait riche en beurre séjourne davantage dans l'estomac que le lait écrémé.

La graisse a une action inhibitrice sur le réflexe pylorique comme sur la sécrétion gastrique : elle provoque, d'autre part, un abondant reflux duodénal de bile et de suc pancréatique, connu surtout depuis Boldireff, et manifeste dans nos expériences.

8° ***Passage pylorique des albuminoïdes.*** — Nous avons vu que, sur un même animal et dans les mêmes conditions, la vitesse de passage de l'ovalbumine, varie suivant qu'elle est en solution dans l'eau, qu'elle est coagulée en très fins fragments râpés, émulsionnés ou non, ou qu'elle est coagulée en fragments plus considérables. Sous forme liquide, elle passe très vite à travers le pylore, sans provoquer de réactions sécrétoires ; en émulsion stable, elle se comporte à peu près de même ; en fragments solides, elle filtre sur les plis juxtapyloriques et reste dans l'estomac plusieurs heures. Il en est de même du sérum et de la caséine qui ne font que passer à travers l'estomac quand ils sont sous forme liquide, qui y restent plus longtemps lorsqu'ils sont solides ou coagulés, mais qui s'évacuent, néanmoins, avant que leur transformation chimique soit très poussée. La viande est surtout désintégrée et dissociée en fine bouillie, après gonflement, puis dissolution du tissu conjonctif d'union. Mais sa vraie digestion se poursuit seulement plus loin, grâce au suc pancréatique actif, puis à l'érepsine intestinale. Son passage est, d'autre part, très retardé par addition de graisse. Il en est de même pour celui de la caséine du lait.

Ici encore, c'est principalement au niveau du duodénum que siège le réflexe de fermeture, de même que pour les aliments trop volumineux, trop chauds, trop acides, trop hypertoniques, etc.

Les réflexes pyloriques se propagent donc surtout de bas en haut et

sont, avant tout, mis en action au niveau du duodénum. Ceci se comprend sans peine : le passage d'un bol alimentaire dans l'intestin dépend de l'état de l'intestin, de même que le passage d'un train est commandé par des disques, suivant l'état de la voie dans le secteur suivant.

9° ***Vitesse de passage pylorique de diverses sortes de lait*** (157 et 157 *bis*).— La vitesse de passage pylorique du lait est fort importante à considérer en diététique. Elle avait fait déjà l'objet de travaux contradictoires : Gilbert et Chassevant avaient constaté, sur des chiens sacrifiés en séries, que 250 cm³ de lait pur bouilli ne sont totalement expulsés de l'estomac qu'après plus de 6 h. 30, tandis que Louis Gaucher admettait que cette quantité franchit le pylore en 1 h. 15 m.

Nous avons, avec Slavu, repris la question par la méthode précédente des fistules duodénales et expliqué les contradictions des auteurs, d'après les différences de technique employée.

La vitesse de passage pylorique du lait varie suivant la quantité ingérée, et suivant la qualité de ce lait.

Avec le lait normal, il se produit, aussitôt après ingestion, une succession de petites éjaculations pyloriques. Une faible quantité de lait passe ainsi, dès le début, dans le duodénum avec son aspect normal : de temps en temps se produit, d'autre part, une petite éjaculation de bile qui teinte en jaune le liquide duodénal. Mais, bientôt, la coagulation intragastrique du lait se produit : à partir de ce moment, il ne passe plus que du petit lait. Une fois le petit lait évacué, passent, tardivement, de petits caillots, désagrégés et fragmentés, en suspension dans un peu de liquide, et dont l'élimination dure fort longtemps. Par exemple, après absorption de 250 cm³ de lait, l'élimination se prolonge pendant plus de 5 heures, la quantité d'Az éliminé pendant la 5e heure représentant encore le cinquième de l'Az introduit. La quantité totale de liquide recueilli dépasse d'un tiers environ la quantité de lait ingéré (ce qui indique l'intensité de la sécrétion).

Avec le *lait homogénéisé*, le passage est un peu plus rapide. Mais surtout, l'aspect du liquide évacué par le pylore est différent : les fins grumeaux émulsionnés que contient alors le liquide évacué lui donnent, dès le début, l'aspect d'une mayonnaise, facilement pénétrable par les sucs digestifs ; les sécrétions digestives sont, d'autre part, très abondantes.

Avec le *lait écrémé*, l'élimination est notablement plus rapide qu'avec

le lait normal, fait déjà observé par Gilbert et Chassevant ; mais les sécrétions sont moindres.

Avec *les laits fermentés* (kéfir, etc.) le passage pylorique est plus lent, peut-être en raison du réflexe acide ; la quantité d'Az éliminée tardivement est un peu plus forte.

Le *lait citraté*, incoagulable, passe vite à travers le pylore. Notons cependant que, d'après nos expériences, il faut, pour empêcher la coagulation, une dose minima de 6 grammes par litre environ; dose supérieure à celle que l'on a l'habitude d'employer thérapeutiquement dans ce but.

En résumé, le temps d'élimination gastrique du lait est long, bien que la digestion peptique en soit peu importante. Cette durée est surtout conditionnée par le mode de coagulation du lait et est nécessitée principalement par le temps nécessaire à la désagrégation de caillots plus ou moins compacts. La graisse du lait retarde, d'autre part, considérablement son passage, de telle sorte que le lait écrémé passe plus vite que le lait normal.

10° ***Influences phychiques et nerveuses agissant sur le jeu du sphincter pylorique.*** — Dans un article des *Archives des maladies digestives* (1907), nous avons résumé les principales conclusions de nos recherches sur le jeu du sphincter pylorique, et sur les influences qui s'exercent envers lui.

Après avoir résumé notre technique de fistules duodénales, nous en faisons la critique et insistons sur la nécessité de laisser la fistule fermée pendant l'expérience, afin de ne pas supprimer le contact prolongé des liquides évacués avec le duodénum, ce contact étant à l'origine de différents réflexes, nerveux ou humoraux, du pylore.

Nous insistons aussi sur les causes d'erreurs que provoque toute sensation douloureuse au niveau de la fistule et du duodénum, en déterminant un spasme de fermeture du pylore.

L'influence des *excitations psychiques* est, en effet, très importante : il suffit, au cours du passage normal d'eau salée physiologique, de provoquer une émotion, une peur (par la vue d'un fouet), un désir (par la présentation d'un aliment) pour qu'immédiatement le sphincter se ferme et que l'écoulement cesse pendant quelques minutes, parfois même beaucoup plus longtemps ; l'élimination d'eau peut alors durer une heure et demie au lieu de vingt minutes. On sait, de même que, chez l'homme, la moindre émotion, une mauvaise nouvelle, une peur

« coupent la digestion » ; les aliments « ne passent pas », « restent sur l'estomac » ; l'estomac « se ferme » : constatations banales qu'expliquent les faits expérimentaux que nous avons signalés.

Les réflexes nerveux d'origine digestive ont, eux aussi, leur importance. Au niveau de l'estomac, le contact d'un corps étranger ferme le pylore : c'est, notamment, par ce processus que se fait le triage mécanique dont nous avons parlé, les aliments liquides ou en suspension fine passant seuls par le pylore. Une excitation vive et douloureuse provoque un réflexe de fermeture (spasme pylorique de certaines ulcérations). Du côté du duodénum surtout, se manifestent des réflexes d'occlusion : la moindre irritation mécanique, tactile, douloureuse ; la moindre fissure duodénale provoquent un spasme pylorique qui modifie considérablement la vitesse de passage du contenu gastrique dans l'intestin. Un grand nombre de sténoses spasmodiques du pylore sont, de fait, d'origine duodénale, ainsi qu'il était facile de le constater dans nos expériences et ainsi d'autre part qu'on l'observe en clinique.

D. — Mouvements de l'intestin

1° ***Technique de la perfusion intestinale*** (176, 177, 178, 179 et Roger Glénard : thèse de Doct. ès Sciences, 1913). — Pour appliquer à l'étude des mouvements de l'intestin la technique de la perfusion, nous introduisons, sur le lapin, le cobaye ou le chat, dans l'artère mésentérique d'une anse intestinale, une fine canule de verre et, après les ligatures nécessaires, nous isolons l'anse intestinale, l'immergeons dans un liquide isotonique à 38°, et établissons une circulation artificielle. On peut irriguer soit une anse isolée, soit la totalité de l'intestin, en introduisant la canule dans l'aorte au-dessous du diaphragme. Il se produit bientôt des mouvements intenses, qui se continuent spontanément pendant plusieurs heures et, parfois, jusqu'au lendemain.

On peut enregistrer ces mouvements par la méthode graphique. Mais l'enregistrement le plus parfait est, certainement, l'enregistrement chronophotographique (cinématographe) : on peut ensuite, sur les films, décalquer et juxtaposer des polygrammes permettant d'analyser chaque mouvement en particulier.

On peut, par cette technique, non seulement analyser les mouvements intestinaux, mais encore étudier l'influence de la vitesse du courant, de sa pression, de sa température, de son oxygénation, celle des diverses

substances ajoutées au liquide, des divers aliments ou médicaments introduits dans l'anse, etc.

2° *Formes des mouvements intestinaux.* — Les mouvements intestinaux revêtent une série de types très particuliers. On peut y distinguer, notamment, suivant l'action prédominante des fibres longitudinales et circulaires, des mouvements pendulaires, de torsion, d'extension et de rétraction, des contractions annulaires en bagues, des mouvements systoliques, des mouvements d'expansion, de segmentation, etc., des mouvements péristaltiques. Les mouvements antipéristaltiques sont exceptionnels, en dehors du duodénum où on les observe, au contraire, fréquemment.

Les réflexes intestino-intestinaux, avec propagation de haut en bas, sont également faciles à suivre et à cinématographier.

α) Les *mouvements pendulaires* sont particulièrement faciles à suivre sur des intestins perfusés et immergés dans un bain liquide : telle anse, longue de plusieurs décimètres, se balance alternativement à droite et à gauche, sans modification appréciable de son calibre, ni progression de chyme à son intérieur.

β) Les *mouvements de torsion* consistent en enroulements autour de l'axe, c'est-à-dire autour du pédicule mésentérique : ces enroulements, fort gracieux, sont généralement hélicoïdaux.

γ) Les *mouvements systoliques et diastoliques locaux* sont souvent fort remarquables. Nous en avons, notamment, obtenu et analysé de très beaux au niveau du cæcum, sur nos films cinématographiques. Chaque bosse cæcale se contractait rythmiquement pour son compte et présentait, alternativement, des mouvements systoliques et diastoliques, avec la vitesse d'une révolution par seconde, pendant fort longtemps.

δ) Les *mouvements de segmentation* sont parmi les plus fréquents et les plus utiles, surtout si on introduit dans l'intestin une pâte demi-consistante (bouillie amidonnée, par exemple). On voit alors se produire un ou plusieurs couples de bagues de contraction, qui délimitent entre elles un segment, renflé en son milieu, en forme de cylindre, de 1/2 cm. à 1 cm. de longueur environ. Le contenu intestinal est ainsi segmenté : l'intestin s'applique sur lui et les bagues constituent autant de replis valvulaires pour l'absorption : il y a donc, à la fois, segmentation et expression du contenu.

ε) Les *mouvements péristaltiques* peuvent être les uns à petite, les autres à grande portée. Une mention spéciale doit être faite pour des ondulations

superficielles qui agitent le contenu liquide de l'intestin plutôt qu'ils ne le brassent et ne le font avancer : ces ondulations superficielles, sortes de frissons intestinaux, sont particulièrement curieuses chez certains animaux, tels que le pigeon.

Ces divers types de mouvements se modifient sensiblement sous l'influence d'excitations diverses, notamment sous l'influence de *purgatifs* : il se produit alors des bagues de contraction, véritables spasmes annulaires ; il se produit aussi des spasmes étendus à quelques centimètres, reproduisant la *corde entérique*, bien connue des spasmodiques, de 5 à 8 mm. de diamètre. Ces segments sont séparés par des segments d'un calibre double et triple ; il y a souvent enroulement de ces cordes sur elles-mêmes ; il y a arythmie des mouvements, avec exagération de vitesse, tendance au spasme et à la contracture, véritables *coliques intestinales ;* il y a enfin de véritables images d'invaginations. Les plaques de Peyer peuvent faire une saillie ou un creux, ou alternativement l'un ou l'autre.

3° **Actions de divers agents physiques sur les mouvements intestinaux.** — Les mouvements intestinaux sont impressionnés par une série de facteurs physiques (pression, vitesse, température, contacts mécaniques).

L'augmentation de pression du courant perfuseur, comme du courant sanguin, provoque une augmentation des mouvements. Mais c'est surtout *l'augmentation de vitesse*, même à pression constante (le débit étant modifié par une vis de réglage), qui provoque un accroissement de contractions et une transsudation de liquide à l'intérieur de l'intestin, sensiblement proportionnelle au débit vasculaire. On retrouve ici, pour la sécrétion intestinale, un fait déjà signalé pour la sécrétion rénale, la quantité sécrétée étant proportionnelle à la vitesse et au débit vasculaires.

La *viscosité* du liquide joue, d'autre part, un rôle capital. Dans nos expériences, l'addition au liquide de Locke de gomme ou de gélatine suffit à diminuer la transsudation liquide (ainsi, d'ailleurs, que le décollement des épithéliums qui se produit très facilement après perfusion par les liquides salins).

La *température* a une influence considérable sur la motricité. L'intestin refroidi, même à 20°, se contracte mal. Au contraire, élève-t-on le degré de température du liquide perfusé, il se produit immédiatement une augmentation manifeste des mouvements ; il suffit souvent de la projection d'un jet d'eau chaude sur un segment d'intestin pour déterminer des contrac-

tions énergiques. L'influence de la chaleur sur les mouvements intestinaux est bien connue en thérapeutique digestive.

Les *rayons lumineux* (principalement les *rayons ultra-violets*), ont une influence très nette sur les contractions intestinales. Nous l'avons constatée avec évidence dans nos expériences de perfusion avec enregistrement cinématographique; il nous fallait, en effet, pour l'éclairage, utiliser des lampes à arc très énergiques et très riches en rayons ultra-violets; or, dès que l'intestin était impressionné par ces rayons, il exagérait aussitôt ses mouvements de façon évidente et prenait même un rythme de contraction tout à fait anormal.

Le *contact mécanique* est un des facteurs les plus importants des mouments intestinaux. Il suffit de toucher, même légèrement, une anse pour provoquer des bagues, des strictures locales. A l'intérieur de la lumière, si l'on introduit un aliment solide, une boulette de cire ou, mieux, de l'empois d'amidon semi-solide, coloré par du carmin, il se produit, au commencement de l'anse, des mouvements de segmentation qui détachent de la masse un petit bol alimentaire d'un demi-centimètre de long environ. Aussitôt qu'il est détaché, ce bol s'engage dans le défilé intestinal où il est vivement mené par une série de trains d'ondes péristaltiques : l'intestin se rétracte fortement au-dessus du bol, tandis qu'il se relâche en aval. Puis un nouveau bol est détaché, qui suit le même trajet : l'intestin se rétracte, ici encore, derrière lui et le projette en avant dans l'anse dilatée. Des contractions vigoureuses se succèdent ainsi, environ toutes les trois minutes.

Le contact d'un bol solide exalte donc considérablement les mouvements de progression : c'est ainsi qu'un cylindre d'amidon, de 10 mm. de long, se segmente, ne mesure plus que 8 mm. après 10 minutes, quatre après vingt minutes, et que, pendant ce temps, les segments cheminent, projetés tout le long du tube intestinal, avec une vitesse moyenne (mais inégale), de 10 cm. environ par minute. Nous n'avons, inversement, jamais assisté au cheminement rétrograde du bol.

Par ce mécanisme s'explique, en thérapeutique, l'action péristaltogène des résidus cellulosiques de la digestion, des laxatifs mécaniques, etc.

4° ***Action de divers agents chimiques sur les mouvements intestinaux.*** — Si l'on introduit, dans le liquide de perfusion, une solution assez fortement alcaline, il se produit une *stricture vasculaire* intense du côté des vaisseaux et, simultanément, une stricture du muscle intestinal sur le territoire

tributaire des vaisseaux constrictés. Le bicarbonate de soude donne des contractions amples et efficaces qui régularisent les mouvements. Avec une solution acide étendue, il se produit une exagération manifeste des contractions qui deviennent énergiques avec tendance aux spasmes.

Parmi les *vaso-constricteurs*, nous avons surtout étudié l'action de *l'adrénaline :* même au deux cent-millième, elle produit, sur les vaisseaux perfusés, une brusque stricture vasculaire, avec diminution et, bientôt, suppression de tout courant circulatoire ; l'anse, non irriguée, se rétracte alors et se paralyse.

Parmi les *vaso-dilatateurs*, nous signalons la *peptone* à 1/1000e (qui produit une augmentation considérable du calibre vasculaire au niveau de l'anse perfusée, les vaisseaux mésentériques devenant énormes, avec augmentation de la circulation lymphatique) ; les *amino-acides* de la digestion ; les *extraits intestinaux ;* l'*aloès*, le *citrate* de *fer ammoniacal*. Ces expériences ont, elles aussi, des applications thérapeutiques, dans le traitement de l'hypertension et surtout des crises hypertensives intestinales de Pal et de Teissier.

Parmi les *péristaltogènes*, nous signalerons la plupart des purgatifs : le *sulfate de soude* (un des agents les plus énergiques de la motricité intestinale) ; le *séné* (qui donne de très belles contractions régulières et efficaces en solution au millième) ; la *phtaléïne du phénol*, etc. Au contraire le *sulfate de magnésie*, l'*atropine* et la *belladone*, l'*eau chloroformée* diminuent les mouvements et sont des paralysants du muscle intestinal.

A signaler, notamment, l'action opposée de deux purgatifs, en apparence voisins, le sulfate de soude, péristaltogène, et le sulfate de magnésie, paralysant.

5° ***Action de divers agents physiologiques sur les mouvements intestinaux***. — Nous avons étudié l'action, sur les mouvements intestinaux, de multiples produits physiologiques.

Nous avons, d'abord, constaté une action tonique manifeste du *sérum sanguin*. Par exemple, sur un intestin défaillant, à la fin de la perfusion par exemple, l'introduction, dans la lumière intestinale ou dans le liquide de perfusion, de sérum normal, réactive les contractions et leur rend une certaine ampleur.

Le sérum d'animaux, prélevé au moment où se manifestent des contrac-

tions énergiques paraît, plus particulièrement, apte à provoquer des mouvements sur l'anse perfusée d'un autre animal.

C'est ainsi que le *sérum de sujets purgés* (par le séné, par le sulfate de soude, etc.), ou *diarrhéiques* provoque des mouvements considérables sur un intestin en survie, ces mouvements rappelant, manifestement, ceux des animaux purgés, tout en étant plus toniques et moins spasmés. Or ce sérum ne contient que des traces de séné ou de sulfate de soude, incapables de provoquer une pareille excitation motrice. Il semble donc qu'il y ait eu production, par l'organisme, de substances péristaltogènes différentes du purgatif lui-même.

Nous avons étudié, d'autre part, avec notre technique de perfusion, divers *extraits d'organes*, notamment les extraits de muqueuse gastrique, de muqueuse pylorique, de muqueuse duodénale, la bile qui semblent bien avoir une action péristaltogène.

Nous avons étudié, de même, sur nos intestins perfusés, les extraits de rate, ainsi que l'hormone péristaltique de Zulzer, et constaté une action motrice manifeste de ces extraits.

Rapprochant ces faits, nous nous sommes demandé si une partie de l'action des purgatifs ne serait pas attribuable à la production, par l'organisme (et sous leur influence) d'une substance péristaltogène et si les purgatifs n'agissent pas, en partie tout au moins, grâce à la production secondaire d'hormones péristaltiques, provoquées au niveau de tel ou tel organe.

6° ***Action de divers produits pathologiques*** (205). — Nous avons principalement étudié l'action du sang et des selles prélevés dans certains cas de diarrhée infectieuse ou toxique, dans la fièvre typhoïde notamment. Ces produits (notamment les extraits de selles typhiques, filtrés et même bouillis) se sont montrés doués d'une action péristaltogène considérable, principalement lorsqu'ils sont introduits (même en très petite quantité) dans le liquide de perfusion. Ils provoquent alors des contractions intenses et parfois une rétraction globale de l'intestin grêle, parfois avec invagination des anses.

7° ***Influence du système nerveux. Perfusion chez l'animal vivant*** (191). — Pour étudier les modifications apportées par la perfusion d'une part, par la suppression des connexions nerveuses d'autre part, nous avons réalisé l'expérience suivante. Sur un animal vivant, la perfusion avec du liquide de Locke est établie dans les vaisseaux mésentériques d'une anse, le reste

de l'intestin étant irrigué par le sang circulant : les mouvements de ces anses restent sensiblement équivalents.

Si, par contre, on injecte du sulfate de soude ou du séné dans la circulation générale, tout l'intestin manifeste des mouvements d'intensité anormale, sauf précisément l'anse séparée vasculairement (et bien que celle-ci soit reliée à l'organisme par l'intégrité de ses nerfs): le rôle des nerfs relativement à l'action purgative est donc peu important.

On observe parfois des mouvements tardifs dans l'anse perfusée (et bien qu'elle ne reçoive pas, par sa circulation, de substance purgative) lorsque le contenu intestinal des anses non perfusées passe dans l'anse perfusée : ces mouvements ne s'observent pas si une ligature intestinale empêche ce passage : ils se produisent, au contraire, si on introduit, directement dans l'anse perfusée, le contenu des autres anses. Cette expérience démontre la présence dans le sang et l'élimination dans l'intestin de substances péristaltogènes provoquées par le purgatif.

Nous avons constaté d'autre part, sur l'animal vivant dont une anse est exclue de la circulation générale et perfusée, que la section des nerfs augmente beaucoup la transsudation intestinale, probablement par suppression du système frénateur agissant sur les ganglions sympathiques.

E. — Absorption et sécrétion intestinales

Nous avons étudié les échanges intestinaux et, simultanément, le double courant liquide, de l'intestin aux vaisseaux et des vaisseaux à l'intestin, grâce surtout à deux techniques : la perfusion d'intestins en survie et, chez l'animal vivant, la séquestration d'anses où l'on introduit les substances à étudier.

Etude de l'absorption et de la sécrétion intestinales par la méthode de la perfusion. — Il y a lieu, tout d'abord, de distinguer la transsudation des véritables phénomènes sécrétoires. En effet, les anses perfusées laissent transsuder, dans nombre de circonstances, une grande quantité de liquide qui n'a pas les caractères de la sécrétion intestinale : elles laissent passer, d'autre part, des substances qui, normalement, ne s'éliminent pas par l'intestin. Ce passage est, en grande partie, en rapport avec l'altération et la desquamation de l'épithélium intestinal : car on modifie la transsudation, en perfusant des liquides qui ne provoquent qu'un minimum d'altérations et de décollement cellulaires.

Solutions isotoniques et isovisqueuses; transsudation et desquamation épithéliale. — Quand on perfuse, une anse d'intestin avec le liquide de Locke, on constate un passage de liquide important et sensiblement proportionnel au débit du liquide perfuseur : or cette transsudation est anormale. Nous avons cherché à diminuer la desquamation épithéliale, à laquelle elle semble liée en substituant aux liquides salins isotoniques, des solutions à la fois isotoniques et iso-visqueuses. Nous avons constaté, notamment, que l'addition de gomme et de gélatine au liquide de Locke diminue notablement la transsudation intestinale, ainsi d'ailleurs que la desquamation épithéliale. Les résultats furent encore plus satisfaisants lorsque nous utilisâmes les liquides d'ascite, le sérum, le sang défibriné, etc.

Cette transsudation peut expliquer certaines diarrhées consécutives à une hydratation avec hypoviscosité, du sang, ou à une desquamation importante de l'épithélium intestinal.

Sécrétion intestinale. — La transsudation, considérable à travers l'intestin du lapin, l'est beaucoup moins chez le chat et chez le chien : aussi est-ce chez ces animaux que l'on peut le mieux étudier les phénomènes réels de la sécrétion intestinale.

Une sécrétion, facile à constater dès que l'on introduit dans l'anse des liquides hypertoniques ou tant soit peu irritants, est la *sécrétion muqueuse :* il se produit alors rapidement une sécrétion abondante de mucus, correspondant à celle que nous verrons sur l'animal vivant.

On peut mettre en évidence, dans le suc intestinal obtenu par perfusion certains produits caractéristiques, tels que la kinase et même l'érepsine. On peut, d'autre part, mettre en évidence l'amylase, susceptible de transformer l'empois d'amidon et de réduire la liqueur de Fehling. Nous avons vu, de même, au niveau de l'estomac perfusé et en survie, se produire la coagulation du lait.

Absorption intestinale. — L'absorption des liquides intestinaux se fait par voie sanguine et par voie lymphatique.

Par voie lymphatique, la perfusion d'un liquide albumineux (eau albumineuse, liquide d'ascite) donne lieu à l'injection d'un fin réseau de petits lymphatiques qui partent de la paroi, ont un aspect contourné et moniliforme dû à leurs valvules et qui se dirigent vers les gros ganglions lymphatiques.

Par voie sanguine, nous avons étudié notamment le passage des solutions glucosées et des amino-acides introduits dans la lumière à travers la paroi intestinale. Nous avons constaté leur absorption rapide ; nous avons constaté, d'autre part, l'arrêt à travers le foie, d'une grande partie du glucose absorbé.

Nous avons, d'autre part, étudié avec Dorlencourt, le passage des graisses, principalement après introduction de savons et de glycérine dans le tube intestinal perfusé : nous avons retrouvé (surtout à l'examen histologique), des graisses reconstituées, insolubles dans les lymphatiques et les ganglions mésentériques. Ceci indiquerait la continuation, par la muqueuse intestinale en survie, du processus normal de synthèse des graisses à partir des acides gras.

Ces recherches sont, actuellement, poursuivies avec une technique meilleure : car l'altération de l'épithélium intestinal par les divers liquides purement salins de perfusion nuit beaucoup à son fonctionnement.

Si les résultats, donnés par la perfusion pour les fibres musculaires et leurs mouvements, sont concluants, les résultats relatifs au travail glandulaire des épithéliums sont, par contre, susceptibles de critique et doivent être repris après de nouveaux perfectionnements techniques aboutissant à l'intégrité des épithéliums. Malheureusement, les liquides favorables sont alors trop complexes, contiennent des albuminoïdes diverses qui gênent les analyses chimiques et enlèvent à la méthode une partie de son élégante simplicité.

2° Étude de l'absorption et de l'élimination intestinales sur des anses séquestrées, chez l'animal vivant (70). — La technique que nous avons employée avec Amet consiste, chez l'animal vivant laparotomisé, à isoler entre des ligatures des anses intestinales dans lesquelles on introduit tel ou tel liquide à examiner : on prélève des prises successives de ces liquides que l'on peut ainsi étudier histologiquement et chimiquement.

Absorption des solutions salines (10). — Nous avons étudié, avec Amet, le mécanisme de l'absorption de solutions salines, de nature et de titre variables, injectées entre deux ligatures en divers segments de l'intestin vivant. Cette méthode (qui avait déjà été utilisée par Heidenhain, Hœber, etc.) permet d'étudier les actions osmotiques, chimiques et même cytologiques qui s'exercent en différents points de l'intestin. Elle permet, notamment, l'étude des purgatifs salins.

Après introduction de solutions salines dans l'intestin, les variations quantitatives d'eau paraissent obéir aux règles suivantes.

Avec 20 cm³ d'une solution hypotonique de NaCl (dont la concentration est caractérisée par un point cryoscopique, compris entre — 0 et — 0°5), l'absorption d'eau est immédiate et rapide ; avec 20 cm³ de solution hypertonique (Δ entre — 0°6 et — 1°2), l'absorption se fait avec une vitesse graduellement décroissante.

Avec des solutions salines de concentration supérieure (Δ au delà de — 1°2), il y a inversion du courant, au moins au début : d'où dilution de la solution, abaissement de sa concentration et ensuite absorption comme dans le cas précédent. Par exemple, pour Δ = — 1°2, la quantité de liquide excédent atteint, en 1/2 heure, la moitié de la quantité initiale ; après une heure, la quantité retrouvée est sensiblement égale à la quantité introduite ; la résorption totale est terminée en deux heures.

Pour Δ = — 2, l'excédent de liquide atteint, en 1/2 heure, 73 p. 100 de la quantité initiale ; la résorption totale n'est complète qu'après 3 heures.

Enfin pour Δ = — 5°64, on retrouve, après trois heures, une quantité de liquide excédent représentant 160 p. 100 de la quantité initiale.

Les variations *quantitatives* de sel ne correspondent pas uniquement aux variations d'eau : il y a élimination de NaCl avec l'eau distillée (0 gr. 5 de NaCl en 20', pour 20 cm³ d'eau distillée) ; mais cette élimination ne se traduit que par une légère augmentation en sel, difficile à déceler ; elle se manifeste, par contre, nettement à l'analyse, s'il s'agit de sulfate de soude ou de solution glucosée.

De l'action locale des anesthésiques et de la pilocarpine sur les échanges salins intestinaux (72 *bis*). — Normalement, de doubles échanges interviennent dans l'intestin pour ramener finalement les solutions salines au voisinage de l'isotonie, avant leur absorption et leur introduction dans la masse sanguine (que leur hypotonie ou leur hypertonie risquerait d'altérer).

Pour savoir si cette tendance à l'isotonie résulte de phénomènes purement physiques (comme dans un simple appareil à dialyse), ou s'il n'y a pas intervention de la cellule vivante (pour réaliser, activement, dans un but défensif, une équilibration physique nécessaire à la conservation des tissus) on peut réaliser la suppression partielle de l'activité vitale des cellules intestinales par addition d'*anesthésiques* dans l'anse (chloroforme, laudanum, cocaïne, etc.) Or, précisément, l'action locale des anesthésiques sur la muqueuse intestinale diminue considérablement l'absorption

aqueuse et saline (37 p. 100 au lieu de 71 par exemple), ce qui semble indiquer un rôle actif de l'épithélium intestinal.

L'addition d'une faible quantité de *pilocarpine* (qui augmente les fonctions sécrétrices de la cellule) diminue sensiblement l'absorption aqueuse, mais augmente, au contraire, l'absorption saline dans des proportions d'autant plus considérables que les solutions sont plus éloignées de l'isotonie : son action est, à cet égard, inverse de l'action des anesthésiques.

Ces résultats semblent indiquer que l'activité cellulaire a une part considérable dans le processus d'absorption des solutions salines.

Sur la différence d'équilibration moléculaire des solutions salines introduites dans l'intestin, suivant leur nature chimique (86). — Nous avons abordé le même problème (relatif au rôle des cellules intestinales dans l'absorption des solutions) en comparant, quant à leur absorption, des solutions de divers sels ayant la même concentration moléculaire.

Ces expériences nous ont montré que chaque substance s'absorbe suivant un rythme propre : les lois de l'osmose ne peuvent donc expliquer, à elles seules, ni l'équilibration du contenu intestinal, ni l'action purgative des diverses solutions salines.

Si l'on compare entre elles des solutions de NaCl, NaBr, $CaCl^2$, $BaCl^2$, sensiblement de même concentration, les différences sont peu marquées ; elles sont, par contre, beaucoup plus fortes avec les sulfates de soude et de magnésie. D'autre part, la sécrétion aqueuse apparaît notablement plus forte et la résorption moins considérable (à concentration égale) pour le sulfate de magnésie que pour le sulfate de soude; pour celui-ci que pour le chlorure de sodium et, même, pour le chlorure de sodium que pour le chlorure de calcium. Il est à remarquer que les modifications subies par la concentration moléculaire des solutions se produisent précisément en sens inverse de la dilution des liquides, en sorte qu'après un temps donné la solution de $MgSO^4$, par exemple, est à la fois plus abondante et plus concentrée moléculairement que la solution de NaCl, en raison de la dilution primitive, puis de la résorption secondaire.

Par exemple, on injecte, dans diverses anses, 20 cm³, avec $\Delta = -0°98$ de divers liquides. Après une heure, on retrouve: pour le sulfate de magnésie, 37 cm³ à — 0°76; pour le sulfate de soude, 32 cm³ à — 0°68; pour le chlorure de sodium, 13 cm³ à — 0°68 ; pour le chlorure de calcium, 10 cm³ à 0°60. Après deux heures, on trouve au lieu de 20 cm³ à — 1°: pour le sulfate

de magnésie 35 cm³ — 0°68 ; pour le sulfate de soude 35 cm³ à — 0°66 ; pour le chlorure de sodium 5 cm³ 5 à — 0°62.

L'équilibre osmotique ne peut, ici encore, expliquer seul ces résultats, le poids moléculaire du sulfate de magnésie étant intermédiaire entre celui du sulfate de soude et du chlorure de calcium, celui du NaCl étant encore plus faible. La nature propre des sels et leur toxicité ont donc une influence propre : les sels de magnésie en particulier provoquent, comparativement, un afflux de liquide plus considérable que ne l'exigeraient les simples phénomènes d'osmose. Il y a donc une action particulière, propre à tel ou tel métal, à l'ion Mg notamment.

Quant aux *modifications histologiques* de l'épithélium intestinal sous l'influence de ces solutions, elles varient avec la concentration : Avec toutes les *solutions hypertoniques*, on constate des troubles d'*osmo-nocivité*, un élargissement considérable du plateau, et une sécrétion extrêmement abondante de mucus.

Nous attribuons à cette sécrétion de mucus une signification défensive, le mucus isolant la paroi, et la protégeant contre les solutions nocives.

Action des lymphagogues sur les échanges salins intestinaux (87). — Comme suite à nos recherches sur les échanges salins intestinaux en fonction de la concentration moléculaire, de la nature chimique des sels et de l'activité de la muqueuse intestinale (anesthésiques et pilocarpine), nous avons recherché l'action, sur ces échanges, de différents lymphagogues (extraits d'oursins, d'écrevisses, de moules; peptones; toxines, etc.)

D'une façon générale, l'addition de très petites doses de lymphagogues modifie notablement les échanges salins, augmente l'afflux d'eau et de sels dans l'anse, en sorte que la quantité de liquide (et aussi la concentration moléculaire et la teneur en chlore), deviennent plus considérables que dans les anses témoins.

L'intensité de ces exsudations intestinales est en partie comparable à l'action de certains purgatifs ou à la diarrhée qui s'observe fréquemment après absorption de ces corps. Ces exsudats intestinaux sont à rapprocher des œdèmes déterminés par injection sous-cutanée de plusieurs de ces substances. Ils indiquent surtout un acte réactionnel, qui, dans le cas actuel, tend à provoquer une diarrhée éliminatrice défensive.

F. — Gaz digestifs

Nature et origine des gaz digestifs (115 et 119). — A propos d'une leçon clinique à la Clinique de Saint-Antoine, nous avons passé en revue la nature et l'origine des gaz digestifs, ainsi que les syndromes cliniques qu'ils peuvent occasionner. On sait que les gaz digestifs proviennent, en majeure partie, d'un processus d'aérophagie, lié à la déglutition (sialophagie) ou à l'aspiration des gaz par les mouvements du diaphragme. Ils sont, pour une plus faible part, d'origine fermentative. Peut-être même l'ancienne théorie de l'exhalation gazeuse n'est-elle pas entièrement à rejeter, bien que nous n'ayons jamais pu déceler cette exhalation, dans nos expériences de perfusion ou de séquestration d'anses.

Lorsqu'on introduit expérimentalement de l'oxygène dans le rectum ou dans l'estomac, on peut constater un léger degré d'oxygénation du sang à travers la muqueuse : le sang du réseau veineux devient un peu plus rouge ; mais cette respiration intestinale est toujours peu marquée, et ne peut se comparer à celle de certains animaux qui ont de véritables échanges gazeux à travers la paroi rectale.

Tension intragastrique, intraintestinale et intrarectale des gaz (115, 119, 144, 208). — Si, à l'aide d'un manomètre à eau, on mesure la tension des gaz introduits dans l'estomac, on constate que cette tension ne se modifie guère et que l'estomac se dilate et modifie son volume, à pression à peu près constante. Ce n'est qu'une fois l'estomac dilaté, à une pression de 15-20 cm. d'eau environ, que la tension augmente ; bientôt d'ailleurs, il y a évacuation duodénale de gaz, par un véritable « pet pylorique ». L'éructation est souvent aussi un processus rapide de régularisation de la tension gastrique.

La tension des gaz stomacaux se modifie, d'ailleurs, suivant les contractions de l'estomac et, surtout, suivant les contractions de la paroi abdominale ou du diaphragme : aussi cette tension change-t-elle beaucoup dans les diverses positions du corps et, surtout, dans les mouvements qui mettent en jeu la sangle abdominale.

La tension intraintestinale, mieux réglée encore, s'équilibre, à l'état physiologique, avec la pression sanguine dans la veine porte. La pression des gaz dans l'appareil digestif est réglée par la pression même du sang dans la circulation porte. D'où, certaines considérations nouvelles sur l'origine du météorisme qui précède l'ascite, en cas d'hypertension portale.

Formes cliniques de l'aérophagie (119). — Nous rapportons quelques observations remarquables d'éructations avec crises paroxystiques, de tic éructant; quelques observations de tympanisme gastrique ou intestinal avec tumeurs fantômes, grossesses fantômes, etc.

Chez les digestifs, l'aérophagie peut jouer un rôle utile et représenter un processus favorable, capable de faciliter le passage pylorique, en augmentant la tension intragastrique, capable aussi de contrebalancer l'hypertension portale. Mais l'excès d'air ingéré devient, à son tour, un trouble important en remontant le diaphragme, aplatissant le cœur, modifiant la statique de l'intestin grêle et du gros intestin et provoquant l'atonie de la musculature.

G. — Ulcères gastriques expérimentaux

Ulcères gastriques par exérèse; leur évolution et leur mode de cicatrisation (121, 130). — On sait combien il est difficile de réaliser, expérimentalement, des ulcères de l'estomac.

La méthode la plus simple consiste, après laparotomie et ouverture de l'estomac, à enlever une certaine surface de muqueuse. Or la plupart des auteurs avaient constaté que l'animal, sacrifié après quelques jours seulement, ne présente plus trace d'ulcération. En fait, nous avons montré que, tant que l'exérèse ne dépasse pas 10 cm. de diamètre, le fond musculeux de l'ulcère se rétracte, rapproche et accolle les bords, les fronce en bourse, en sorte que, d'urgence et presque immédiatement, la perte de substance est comblée par simple rétraction.

Nous avons constaté, par contre, que si l'on a soin d'extirper une surface de muqueuse supérieure à 10 cm. de diamètre, la rétraction n'est pas suffisante pour réaliser la disparition de la perte de substance. Si, par exemple, on résèque 22 cm. de muqueuse, la rétraction ramène presque aussitôt la largeur de la plaie à 11 cm.; mais, à partir de là, l'obturation ne peut plus se faire que lentement et par un processus de réparation anatomique, que l'on peut suivre jour par jour.

L'ulcération ainsi produite prend l'aspect classique de l'ulcus gastrique: le fond en est excavé, plat, sans plis et sans bosselures: les rebords sont saillants, plissés, éversés en dehors; en un mot, l'exérèse pure et simple a suffi pour reproduire la forme anatomique, si curieuse et si particulière, que l'on décrit à l'ulcère rond de Cruveilhier.

Si l'on suit jour par jour la réparation de cet ulcère, on constate

d'abord que cette réparation se fait assez vite et que, sur un estomac travaillant normalement, elle ne paraît pas souffrir outre mesure du fonctionnement sécrétoire et muqueux de l'estomac : autrement dit, ni le contact des aliments, ni celui du suc gastrique chlorhydro-peptique n'empêchent la cicatrisation de s'effectuer.

La cicatrisation se fait par les processus généraux que nous avons indiqués pour les pertes de substance des muqueuses en général (page 51), et, notamment, par glissement, prolifération et greffe :

1° Il y a *glissement* de la muqueuse à la périphérie de l'ulcère. Sur les bords de la plaie, l'épithélium des parties saines glisse sur la charpente conjonctive qui constitue le fond de la plaie : les cellules s'allongent et rampent ; puis elles se multiplient. Ainsi, de proche en proche, s'avance, à partir du bord, une zone concentrique, très facile à distinguer, même macroscopiquement.

2° Un autre processus de réparation se fait par *essaimage* de *greffes* muqueuses au centre de la plaie. Ces greffes, transportées mécaniquement, par frottement et décalque, s'implantent, sur le fond, se vascularisent et, ultérieurement, glissent et prolifèrent, constituant autant d'îlots nouveaux de prolifération : il se produit ainsi un processus spontané de greffes, analogues à celles que l'on réalise chirurgicalement quand on veut abréger le temps d'une réparation cutanée.

Une conséquence d'ordre thérapeutique peut être déduite de cette constatation sur le mécanisme des réparations spontanées. On peut, en effet, songer à reproduire artificiellement l'essaimage par greffes, qui diminue la durée de la cicatrisation, parfois si pénible, des ulcus gastriques.

Applications des greffes muqueuses d'estomac au traitement des ulcères gastriques (121 et 130). — Si, sur un vaste ulcère réalisé par exérèse suivant la technique précédente (et qui se comblera, en partie, par rétraction des bords), on vient à fixer, sur le fond de l'ulcère constitué par le tissu sous-muqueux, des greffes de muqueuse prises en divers endroits de l'estomac, on constate, le plus habituellement, leur reprise. Pour les fixer en un point déterminé et les empêcher d'être emportées avec le contenu gastrique, nous engageons ces greffons sous un pont de tissu sous-muqueux soulevé par un bistouri passé en séton et qui les maintient à la façon d'une bride. Si l'on fixe ainsi, sur le fond de l'ulcère, des greffons bien repérés, on constate que ceux-ci vivent, se simplifient, prolifèrent et se compliquent ensuite à nouveau. Vers le 2e mois, leur constitution s'est simplifiée par

disparition des glandes et de tous les éléments délicats : les cellules muqueuses, les plus résistantes, persistent seules.

Il y a, en un mot, transformation muqueuse, telle qu'on l'observe dans certaines lésions de l'estomac (dans la gastrite alcoolique notamment). Par contre, ces greffes, ainsi simplifiées, sont en état de résister, s'étendent et rampent en couvrant une surface de plus en plus grande.

Ultérieurement si elle est bien nourrie et dans des conditions favorables, la muqueuse se développe, se plisse, envoie des prolongements en doigts de gant, puis des invaginations glandulaires dont l'épithélium tend à se compliquer et à se différencier. Mais il se passe longtemps encore avant que ces glandes n'aient atteint leur degré le plus avancé de perfectionnement.

Si donc la perte de substance est assez rapidement comblée, l'activité sécrétoire de la muqueuse nouvelle est encore, pendant longtemps, à peu près nulle : même après plus de deux mois, elle ne présente aucune activité peptique et n'est pas capable de digérer les tubes de Mett. Le tapissement de l'ulcère par un nouvel épithélium protecteur de type muqueux n'en est pas moins fort important et de nature à hâter beaucoup la guérison de l'ulcus gastrique.

La différenciation ultérieure commence à se bien voir sur les pièces de 47 jours : il se produit des cryptes, des glandes ; mais les cellules bordantes sont encore rares. Progressivement, la muqueuse reprend l'intégrité de ses fonctions.

Une autre particularité histologique fréquemment observée sur les greffes gastriques est la tendance aux proliférations kystiques : il se produit, parfois alors, de véritables *adénomes kystiques* sur les bords de la greffe, d'après un mécanisme que nous avons observé ailleurs pour les greffes muqueuses.

Le pourcentage des greffes ayant vécu et proliféré paraît très considérable lorsque les greffes proviennent de l'animal même sur qui on les implante. Il est moins élevé lorsque les greffes proviennent d'un autre animal de même espèce.

On peut donc espérer, au cours d'une opération, en greffant des îlots de muqueuse gastrique (pris en un autre endroit de l'estomac) sur le fond d'un ulcus difficile à combler, obtenir la même évolution favorable qu'en greffant un lambeau d'épiderme sur une plaie cutanée. Le fait est, expérimentalement, très net. Il l'est moins dans les conditions défectueuses où se développe l'ulcus gastrique : nous n'avons, d'ailleurs, pas eu l'occa-

sion de voir pratiquer des greffes opératoires au niveau d'un ulcus en évolution.

Une variante de la même méthode consiste, après production d'ulcus, à faire simplement ingérer de fins lambeaux de muqueuse en suspension dans un liquide isotonique favorable (solution gélatinée isotonique). Expérimentalement, en effet, les lambeaux ingérés se fixent électivement sur le fond dépoli de l'ulcération : des greffes spontanées évoluent qui raccourcissent la durée de la réparation. Cette variante, moins précise, mais plus pratique, peut être susceptible d'applications thérapeutiques.

H. — Sur diverses méthodes d'examen clinique de l'estomac

Il paraît avantageux, pour l'analyse de la valeur sécrétoire d'un estomac, de provoquer la sécrétion, non plus par l'ingestion d'un aliment qui se mélange au suc gastrique, mais grâce à un réflexe sécrétoire susceptible de fournir un suc gastrique pur, sans mélange avec les aliments et, par là même, facile à analyser sans cause d'erreur.

Épreuve du repas fictif en pathologie gastrique (76 et 116). — Nous avons montré que la technique du repas d'épreuve, telle qu'elle est pratiquée d'habitude, vicie l'analyse, d'une part par l'adjonction de substances étrangères (de chlorure de sodium, par exemple, avec le pain du repas d'épreuve), d'autre part par la combinaison organo-chlorhydrique secondaire qui ne peut manquer de se produire entre l'acide chlorhydrique pur, sécrété par l'estomac et les albuminoïdes du repas d'épreuve, d'autre part enfin par la fixation immédiate de la pepsine sur les albumines.

Nous avons, pour remédier à ces inconvénients, proposé d'utiliser la méthode du repas fictif, reproduction clinique de l'expérience fondamentale de Pawlow. Chez un sujet dont on veut étudier les fonctions sécrétoires de l'estomac, on provoque la sécrétion psychique du suc gastrique, en lui faisant mastiquer, pendant dix minutes environ, un repas sapide, composé de viande, de pain, etc.; à la condition que ces aliments, bien mastiqués, soient rejetés au dehors ainsi que la salive sécrétée et que rien ne passe, en définitive, au moment de l'épreuve, de la bouche dans l'estomac.

Après un quart d'heure, on fait un deuxième tubage (le premier ayant eu pour but, avant l'épreuve, de s'assurer de la vacuité de l'estomac) : on retire ainsi un suc gastrique pur, incolore, limpide, qui n'est mélangé à aucun aliment et qui est nettement acide et peptique.

La quantité de suc, son acidité, sa valeur en pepsine et en ferment-lab donnent l'appréciation exacte de l'état de la muqueuse d'une part, du réflexe psychique d'appétit d'autre part.

Si la muqueuse est altérée, la sécrétion peut ne plus être acide : mais il est rare qu'elle ne soit plus peptique après acidification.

Si le réflexe d'appétit manque (inappétence, anorexie mentale, etc.), il ne se produit plus de sécrétion psychique, alors même que l'excitation directe de la muqueuse par un aliment ou par l'alcool peut encore produire une sécrétion : il y a abolition du réflexe et non dégénérescence des glandes. Cette épreuve permet ainsi d'analyser et de dissocier l'excitabilité réflexe d'un estomac d'une part, la valeur sécrétante de sa muqueuse d'autre part.

Epreuve de l'alcool en pathologie gastrique (99). — On peut chercher à compléter la méthode précédente par divers procédés susceptibles de faire sécréter directement du suc gastrique pur, sans mélange aux albumines et sans intervention d'un réflexe psychique : telles sont les épreuves de l'alcool, des extraits de viande, de la pilocarpine, etc.

L'épreuve de l'alcool est particulièrement pratique. L'alcool provoque, en effet, une sécrétion gastrique, ainsi que nous l'avons constaté chez des animaux (et même des hommes) porteurs d'une fistule gastrique.

Chez nos chiens à petit estomac isolé de Pawlow, l'introduction d'alcool dans le grand estomac (ou même dans le rectum) suffit à provoquer, au niveau du petit estomac, une sécrétion acide et peptique.

Chez les sujets sains, l'introduction, à jeun, dans l'estomac, d'un peu d'alcool (5 cm³ dilué avec 10 cm³ d'eau) donne une petite quantité de suc gastrique acide, digérant le tube de Mett. Chez les hypersécrétants, la quantité sécrétée est nettement exagérée, ainsi d'ailleurs que l'acidité et le pouvoir peptique. Chez d'autres sujets, par contre, l'alcool ne provoque pas directement de sécrétion (cancéreux par exemple).

Les alcooliques ne réagissent généralement pas, par une sécrétion normale, à l'usage d'une *faible* dose d'alcool (qui n'est plus un excitant pour eux) : il faut, pour obtenir un résultat, élever notablement les doses.

L'épreuve de l'alcool donne donc certaines indications sur la valeur sécrétoire propre de la muqueuse gastrique, ainsi que sur son accoutumance à l'alcool. Elle permet une analyse chimique très simplifiée, en ce que l'alcool, provocateur de la sécrétion, ne gêne en rien l'analyse, contrairement aux aliments des repas d'épreuve habituels.

Dosage clinique, «in vitro» et «in vivo», de l'activité peptique et de l'acidité gastrique par la méthode des tubes capillaires (81). — Nous avons cherché à réaliser un dosage clinique de l'activité peptique, *in vitro* et *in vivo*, avec des tubes capillaires remplis, non seulement d'une solution d'ovalbumine coagulée (tubes de Mett), mais aussi de dilutions de suc musculaire provenant des aliments usuels (muscles de bœuf, de veau, de porc, de poulet, etc.).

Ces tubes donnent, avec les différents sucs gastriques, des résultats variables qui permettent plusieurs conclusions relatives à la digestibilité de certains aliments par certains estomacs.

Nous avons été conduit à faire ingérer ces tubes (enrobés dans de la paraffine pour éviter tout traumatisme et maintenus par un fil de soie qui permet de les retirer à volonté), au cours de différents repas, substituant ainsi, à l'analyse du repas d'épreuve, une estimation, par les tubes, de la digestion vraie dans les circonstances normales de la digestion.

Nous avons cherché simultanément, à l'aide d'un procédé de même ordre, à mesurer l'acidité du suc : nous avons eu recours à des sels insolubles dans l'eau, mais solubles dans les acides, tels que l'oxalate de chaux, la magnésie et surtout, le *phosphate bicalcique*, dont la dissolution peut servir de mesure.

Pour préparer ces tubes, nous nous servons d'une solution de gélose à 2 p. 100 dans laquelle est incorporée une quantité déterminée de phosphate bicalcique à 2/100. On agite le mélange à une température où la gélose est liquéfiée : on l'aspire dans des tubes capillaires où il se prend en gelée homogène par refroidissement, avec une teinte porcelanique.

Si l'on introduit de pareils tubes dans des solutions acides de titre croissant, on constate que leur extrémité, d'abord opaque, devient transparente lorsque le phosphate de chaux se dissout, la gélose restant en place : la séparation, entre les parties blanche et incolore, est nette et facile à lire. L'estimation en millimètres et fractions de millimètres de la longueur dissoute donne la valeur de l'acidité de la solution du suc gastrique notamment. On peut, de la sorte, mesurer très simplement, sans dosage chimique, l'activité d'un suc gastrique.

On peut aussi (et c'était le but que nous nous proposions) faire ingérer, à la fois, des tubes de Mett à albumine (ou mieux à myosine) et des tubes à phosphate de chaux, en même temps qu'un repas défini, les retirer après un temps variable et suivre ainsi, *in vivo*, la marche de la sécrétion digestive, au cours d'un repas réel.

Cette technique nous a donné de curieux résultats qui n'ont pas encore

été publiés intégralement. Nous avons, notamment, constaté des différences de temps de digestion considérables, d'un sujet à l'autre, pour les divers aliments (gluten, muscles de veau, de porc, de poulet, etc.), différences susceptibles d'utilisation immédiate pour la fixation d'un régime.

I. — Méthode de diagnostic par changements de position viscérale

Renversement latéral droit et diagnostic des gastrectasies atoniques (128). — *a*) Le *diagnostic* de gastrectasie sans sténose comprend, à la fois, celui de rétention gastrique et celui de perméabilité pylorique. Si les aliments ou les boissons s'accumulent dans les parties déclives de l'estomac, plus bas que le pylore en position verticale, ils ne s'évacuent que par la contraction propre de l'estomac, alors même que le pylore est ouvert. Or, en pareil cas, il suffit de modifier la position du sujet de telle sorte que le pylore redevienne déclive, pour que l'évacuation, précédemment impossible, se fasse facilement.

Tel est le principe de la double épreuve que nous utilisons.

1° Dans un premier temps, le matin à jeun, l'estomac préalablement vidé, on fait ingérer au sujet un demi-litre d'eau (que nous savons, par nos recherches antérieures, s'évacuer normalement, en quelques minutes); on le laisse une heure en position verticale; puis on sonde à nouveau et on retire l'eau résiduelle. Si l'estomac est normal, le 2e sondage ne ramène aucun liquide; s'il y a ptose et atonie, il ramène une quantité plus ou moins forte de liquide.

2° Dans son 2e temps, on répète la même ingestion d'eau; mais le sujet reste couché sur le côté droit, le bassin relevé. Le pylore est ainsi devenu la partie déclive et l'estomac qui ne s'évacuait pas en position verticale, s'évacue en position droite couchée. Cette contre-épreuve élimine les facteurs tenant à la perméabilité pylorique et permet de conclure à l'abaissement du fond et à l'atonie gastrique.

b) Le *traitement* peut utiliser les mêmes constatations: dans les cas d'estomac ptosé et atone, il suffit de faire coucher le sujet sur le côté droit, le bassin relevé pour abréger beaucoup la durée de l'évacuation pylorique et pour améliorer, par là-même, les phénomènes pénibles résultant de la surcharge et du tiraillement gastriques, pendant les premières heures de la digestion.

Le renversement latéral droit, deux à trois heures après le repas, facilite l'évacuation pylorique et supprime certains réflexes douloureux.

Situation et forme des divers segments digestifs dans les principales positions du corps, (206, 207, 208, 209). — Nous avons systématiquement comparé par la radiographie, avec R. Glénard et Gérard, la position et la forme des viscères dans les diverses positions du corps.

Tandis qu'en *attitude debout*, la plupart des viscères sont plus ou moins entraînés vers le bassin sous l'influence de la pesanteur, en *attitude renversée*, tête en bas, on constate leur redressement immédiat vers la cavité thoracique. L'estomac remonte notablement : le pylore passe, par exemple, de la troisième lombaire à la douzième dorsale ; les angles coliques se redressent et remontent de deux vertèbres au moins ; la guirlande colique transverse intervertit sa flexion. Le diaphragme est relevé vers le thorax, surtout à droite en raison du poids du foie : le cœur lui-même remonte notablement et se détache du diaphragme, par creusement de deux tissus latéraux.

Les *flexions latérales droite et gauche du tronc* en position debout provoquent, du côté fléchi, une descente et un aplatissement des viscères, en même temps qu'une élongation du côté opposé. Les mouvements alternatifs de bascule latérale du tronc provoquent, du côté des colons, un aplatissement en accordéon, puis un étirement, qui ont, nous le verrons, une influence sur le cheminement du contenu intestinal.

Le *décubitus, dorsal* ou *ventral,* diminue la chute viscérale des organes, et les fixe en bonne position lorsqu'il succède à des positions renversées.

Le *décubitus latéral gauche* projette l'estomac sur la paroi gauche et soulage le pylore : c'est la *position de choix pendant le temps de la digestion gastrique.*

Le *décubitus latéral droit,* au contraire, met le pylore en position déclive, ce qui facilite l'évacuation : c'est la *position de choix pendant le temps de l'évacuation gastrique.*

La *non-mobilité* de l'estomac, du cæcum, du colon transverse, etc., dans ces diverses positions est, pour nous, le meilleur symptôme d'adhérences anormales et de symphyses viscérales (périgastrites, périappendicites, péricolites).

Un grand nombre de conséquences dérivent de cette étude, relativement à l'exploration des organes digestifs (exploration du cœur, du duodénum, de la tête pancréatique, etc.), au diagnostic de leur mobilité ou de leurs adhérences, ainsi qu'à l'influence thérapeutique des diverses positions statiques et des divers mouvements de gymnastique, ainsi que nous le verrons plus loin (*Physiothérapie*).

J. — Observations cliniques diverses

Sténose pylorique pure consécutive à l'ingestion d'acide chlorhydrique (102). — Observation relative à un malade qui, immédiatement après ingestion accidentelle d'acide chlorhydrique, présenta le tableau d'un spasme œsophagien n'ayant duré que quelques jours. Un mois après, sans aucun obstacle œsophagien, il présenta un tableau de sténose pylorique très serrée, avec énorme dilatation gastrique au-dessus de l'obstacle. Au cours de l'intervention (gastro-entérostomie) pratiquée par M. Gosset, il fut prélevé un petit morceau d'estomac qui permit d'étudier les lésions de la paroi. Or elle présentait des *altérations très marquées des fibres musculaires et du tissu élastique*, rendant compte de la rapidité avec laquelle s'était produite l'*énorme dilatation gastrique* au-dessus de l'obstacle.

Syndrome périodique d'hypersécrétion (130). — Le malade dont nous avons, avec Descomps, publié l'observation présentait, depuis un an et demi, des crises périodiques très régulières, survenant tous les 8 à 10 jours. Elles s'annonçaient par un état de malaise auquel le malade ne se trompait pas ; puis survenaient une céphalée violente, une élévation de température considérable, une salivation abondante, une hypersécrétion de liquide œsophagien gluant, puis des vomissements alimentaires et bilieux se répétant une dizaine de fois dans la journée. En même temps survenait un état de prostration tel que le sujet restait atone, incapable du moindre mouvement, comme un tabétique en période de crises gastriques; or il n'y avait, chez lui, aucun signe de tabès.

Ce tableau durait 4 à 5 jours, avec persistance de la prostration, de la fièvre, des vomissements; puis brusquement, la crise était finie. Aussitôt le sujet redevenait joyeux et actif, reprenait ses occupations fatigantes de facteur cycliste et une alimentation copieuse.

L'analyse minutieuse des crises a montré, simultanément, de l'hyperleucocytose, de la rétention aqueuse, chlorurée et azotée, accompagnant l'*hypersécrétion en cascade des glandes salivaires, œsophagiennes, gastriques et bilio-pancréatiques*.

Ces phénomènes cycliques, d'allure infectieuse ou toxique, ressemblent aux vomissements dits acétonomiques de l'enfance. Bien que leur pathogénie soit encore inconnue, leur analyse détaillée nous montre que ce processus périodique a un retentissement considérable sur les différentes fonctions

et n'est pas seulement digestif : les hypercrinies digestives ne constituent, probablement, qu'une décharge d'élimination toxique.

Cancer en jante mésentéro-intestinal (167). — Nous avons décrit, avec notre interne Baufle, une forme remarquable de généralisation cancéreuse à toute l'attache mésentérique de l'intestin. Dans notre premier cas, il s'agissait d'un cancer vésiculaire primitif : il y avait un épaississement blanchâtre, en talon, de toute l'attache intestino-mésentérique, triangulaire sur la coupe, qui durcissait la paroi intestinale adhérente. Nous avons comparé cet apaisement à la jante, surmontée d'un pneu, d'une roue de bicyclette : d'où le nom de *cancer en jante* que nous avons proposé pour cette forme si particulière de cancer intestino-mésentérique.

Depuis, nous avons eu plusieurs fois l'occasion de constater ce mode si spécial de généralisation, à l'extrémité terminale du mésentère et à son épanouissement sur l'intestin. Des nodules se développent en cet endroit, se rejoignent ensuite en provoquant des placards périphériques et produisant finalement une véritable jante cancéreuse. Tel était le cas d'un cancer iléo-cæcal généralisé en jante, à toute l'attache mésentérique, que nous avons observé avec Dumont. Tel, également le cas d'un cancer mésentéro-intestinal en jante, secondaire à un cancer de l'ovaire.

Depuis notre travail, le nom de cancer en jante, que nous avons proposé, a été adopté par les auteurs : P. Chevallier en a publié un beau cas du service du Pr Roger, Louis Lehmann et Baufle ont fait leur thèse sur ce sujet.

Cancer de la valvule iléo-cæcale (182) et thèse de Cugnier, octobre 1912. — Nous avons relaté, avec notre interne Dumont, l'observation d'une femme ayant présenté des crises d'obstruction à répétition, avec syndrome de Kœnig, dilatation de l'intestin grêle et rétraction du gros intestin. L'autopsie montra qu'il s'agissait d'un cancer iléo-valvulaire, ayant provoqué une sténose annulaire très serrée, à travers laquelle pénétrait à peine une sonde jusque dans le museau de tanche que constituait l'accolement des deux valves. A propos de ce cas, nous avons donné, dans son ensemble, la description du cancer valvulaire d'après les observations (assez peu nombreuses) publiées jusqu'ici.

On peut distinguer deux variétés principales, suivant le siège initial du néoplasme, sur le versant iliaque ou cæcal de la valvule :

a) *Le cancer iléo-valvulaire* est essentiellement une forme sténosante,

en virole, se traduisant cliniquement par un *syndrome d'occlusion chronique*, progressive, coupé parfois de brusques épisodes *d'occlusion aiguë*. La forme en virole est remarquable par la constipation extrême et progressive, par les crises périodiques de débâcles diarrhéiques; parfois par un syndrome de Kœnig (coliques douloureuses, ondes péristaltiques visibles, borborygmes terminaux brusques). L'aspect du ventre se caractérise par la plénitude et le ballonnement médians, faisant contraste avec la vacuité des fosses iliaques et des flancs: la fosse iliaque droite, en particulier, est vide de contenu, ce qui correspond à un cæcum rétracté.

Souvent se montrent des épisodes aigus d'obstruction, qui peuvent être provoqués par une invagination du grêle dans le gros intestin ou par une occlusion en clapet de l'orifice stricturé.

b) *Le cancer cæco-valvulaire* se présente, avant tout, comme un cancer du cæcum, caractérisé par une tumeur de la fosse iliaque droite.

Il y a donc lieu, nous semble-t-il, d'individualiser deux types, iléo-valvulaire et cæco-valvulaire, suivant le développement du néoplasme sur l'un ou l'autre versant, présentant deux tableaux cliniques différents, caractérisés surtout l'un par de l'obstruction chronique, l'autre par une tumeur de la fosse iliaque.

CHAPITRE II

RECHERCHES SUR LE FOIE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nous avons étudié, en partie avec notre maître Gilbert, divers problèmes relatifs au foie.

A. — Nous signalerons d'abord une étude d'ensemble sur les **fonctions du foie**, leur évolution, leur enchaînement physiologique et leurs variations morbides.

B. — Nous avons étudié la **fonction adipo-génique et adipo-pexique du foie** dans la série animale, avec M[lle] Deflandre, et montré que, chez les animaux inférieurs, la constitution de réserves nutritives (principalement au moment de la reproduction) se fait surtout sous cette forme. Chez les animaux supérieurs, nous avons suivi histologiquement avec M. Gilbert, la fixation des granulations graisseuses absorbées par la veine porte, au niveau des cellules endothéliales d'abord, puis des cellules hépatiques, après des repas de différentes graisses : notre travail sur ce point a été complété par M[lle] Deflandre et M. Jomier. Cette fonction s'exagère lors de la suralimentation (foie de volailles), lors de la constitution des réserves pour l'embryon. Nous avons également étudié les surcharges graisseuses pathologiques du foie, en leur donnant une signification défensive de fixation vis-à-vis de certains poisons lipaffines.

C. — Nous avons étudié d'autres **fonctions pexiques du foie.**

La ***fonction glycogénique*** du foie a été principalement étudiée, avec M. Gilbert, quant aux rapports d'utilisation et d'élimination du glucose injecté. Nous avons montré que, contrairement à l'opinion admise habituellement, il n'y a pas élimination de tout l'excédent de sucre injecté au-delà d'une certaine limite de capacité, mais que la quantité éliminée reste sensiblement proportionnelle aux doses injectées. Nous avons aussi montré certaines influences (peptone, manganèse, bicarbonate de soude, extraits hépatiques, etc.), sur le pouvoir de rétention du foie vis-à-vis des sucres.

La ***fonction uropoïétique*** du foie nous a conduit, avec M. Gilbert, à

une *épreuve de l'ammoniurie expérimentale*, dans laquelle on mesure la valeur du foie par son aptitude à transformer l'ammoniaque en urée.

Nous avons étudié l'action de la *bile sur la thermogénèse*, la fonction pexique du foie vis-à-vis de substances solubles ou insolubles, etc.

D. — Nous résumons enfin diverses recherches anatomo-pathologiques et cliniques sur les **maladies du foie**. Nous avons étudié les divers **syndromes d'insuffisance et d'hyper-fonctionnement du foie.** (anhépatie et hyperhépatie) et insisté, pour la première fois, avec M. Gilbert, sur la dissociation clinique des fonctions du foie et sur les troubles liés à son hyperplasie.

Nous avons, d'autre part, étudié les fibres élastiques des cirrhoses, le petit cœur des cirrhotiques, l'apoplexie biliaire, etc., l'hépatite syphilitique nodulaire, etc.

Enfin, nous avons étudié certains syndromes mixtes hépato-pancréatiques et hépato-spléniques.

A. — Les fonctions hépatiques (62)

Nous avons, avec le Pr Gilbert, exposé notre conception générale des fonctions du foie et de leurs déviations morbides.

L'évolution ontogénique et phylogénique du foie renseigne tout d'abord, sur la complication et le perfectionnement progressifs de ses diverses fonctions.

Nous étudions ensuite chaque fonction du foie : ses fonctions de *sécrétion interne* relative à la composition du sang (régulation du débit sanguin, hématopoïèse, production de fibrine, fonction martiale, etc.) ; à l'accumulation et à la régularisation de débit des matériaux alimentaires assimilables (hydrates de carbone, graisses, albuminoïdes) ; à l'élaboration des matériaux non assimilables (rôle dépurateur, pexique, antitoxique, uropoïétique, etc.); nous passons ensuite à sa fonction de *sécrétion externe* (sels et pigments biliaires).

Enfin, après un résumé des méthodes expérimentales d'exploration fonctionnelle du foie, nous étudions, analytiquement, les procédés cliniques susceptibles de nous renseigner sur les diverses fonctions hépatiques. Les premiers, nous insistons sur l'indépendance relative des fonctions hépatiques et sur les insuffisances partielles du foie. Nous terminons enfin par l'étude synthétique des grands syndromes, partiels ou complets, d'in-

suffisance et d'hyperfonctionnement du foie, d'*anhépatie* et d'*hyperhépatie*.

De l'évolution phylogénique du foie (62). — Nous avons donné, avec M. Gilbert, comme prélude au livre précédent, une conception nouvelle de l'évolution du foie, basée sur les données de l'anatomie comparée et de l'embryologie, et déduite de nos préparations concernant l'hépato-pancréas chez un grand nombre d'espèces animales inférieures.

L'*évolution phylogénique* montre que l'organe hépatique se développe toujours aux dépens de l'intestin moyen.

Primitivement, à la base des principales séries animales, c'est une zone, à peine différenciée, de mésentéron, reconnaissable à sa couleur verte (Vers, Bryozoaires, Rotifères, etc.).

Il est ensuite représenté par un cæcum digestif plus ou moins ramifié (Planaires, Apus, Amphioxus).

Puis il s'individualise davantage, s'éloigne de l'intestin et représente alors une véritable glande tubulée, à la fois digestive et sanguine. Ses cellules ont encore des propriétés digestives importantes; mais elles sont, de plus, riches en matériaux de réserve, en pigments, en graisses, en granulations zymogènes : c'est l'hépato-pancréas des Mollusques et des Crustacés.

Ultérieurement, l'organe perd, davantage encore, ses connexions, avec l'intestin ; ses fonctions de réserve se développent, à tel point que, ne pouvant suffire à tant de fonctions différentes, il se dédouble : au pancréas est dévolue la sécrétion digestive, tandis que le foie devient de plus en plus une glande vasculaire sanguine. A ce stade, le foie est encore principalement orienté vers les canalicules excréteurs digestifs (foie biliaire des Batraciens, des Reptiles, du Phoque).

Mais bientôt, la prédominance de la sécrétion interne détermine une orientation nouvelle autour des vaisseaux qui constituent la voie de cette sécrétion interne : les cellules se polarisent moins autour des canalicules biliaires, davantage autour des vaisseaux afférents : au foie tubulé se substitue le foie lobulé; enfin au lobule biliaire se substitue le lobule sanguin des Mammifères et de l'Homme.

Cette évolution phylogénique correspond à l'évolution embryologique, en sorte que, pour le foie comme pour les autres organes, l'ontogénèse reproduit et condense la phylogénèse. Là encore, on retrouve une succes-

sion d'étapes telles que, primitivement glande digestive, puis glande à la fois digestive et sanguine, le foie devient, d'une façon prédominante, une glande vasculaire sanguine à sécrétion interne.

Le lobule biliaire, difficile à mettre en évidence chez l'homme normal et qui se manifeste dans certaines circonstances pathologiques, a donc, en grande partie, chez les animaux supérieurs, la signification d'un vestige ancestral.

B. — Fonctions adipogénique et adipopexique du foie

Nous avons étudié, avec M. Gilbert, le processus de la fixation des graisses au niveau du foie; avec M[lle] Deflandre, nous avons précisé cette fixation dans ses rapports avec la nature des graisses ingérées; enfin, nous avons confié à M[lle] Deflandre, dans notre laboratoire, l'étude, plus détaillée, de la fonction adipo-hépatique dans la série animale : ces recherches sont décrites dans sa remarquable thèse de Doctorat ès sciences (1903).

*a) **Surcharge graisseuse du foie après injection** ou **ingestion de graisse*** (61, 62). — Si l'on fait ingérer à un animal une certaine quantité de graisses, ou si l'on injecte, dans la circulation porte ou périphérique, des graisses en émulsion ou du lait, on constate que ces graisses sont, en grande partie, retenues par le foie ; cet organe apparaît alors luisant et gras, et, après injection de lait, un liquide opalescent s'écoule de la surface de section. Au microscope, nous avons vu que les cellules endothéliales absorbent une grande quantité de fines gouttelettes graisseuses ; dans les cellules hépatiques elles-mêmes, on retrouve bientôt une assez forte proportion de granulations graisseuses qui leur sont cédées par les cellules endothéliales. Ces granulations persistent un certain temps, puis disparaissent. Il ne semble pas que leur disparition soit accompagnée d'une augmentation de glycogène. Le foie fixe donc avec élection les fines particules de graisse ingérée et sa fonction de réservoir nutritif s'étend aussi bien aux graisses qu'aux hydrates de carbone.

*b) **Influence de la nature des graisses ingérées*** (61). — Nous avons constaté d'autre part, que la quantité de graisse retenue par le foie est essentiellement variable suivant la nature des graisses ingérées. Les graisses d'ori-

gine animale, dont la nature est voisine de celle des graisses de l'économie, sont plus abondamment absorbées et retenues que d'autres graisses animales plus hétérogènes et, surtout, que les graisses végétales. Par exemple, après avoir fait absorber, à des animaux de même poids, différentes graisses, nous retrouvons, après 5 heures, une proportion de graisse dans le foie représentée par 7 p. 100 après un repas de beurre, 2.60 p. 100 seulement après un repas d'huile végétale.

Au microscope, le foie est très riche en graisse après un repas de beurre, moins riche après absorption d'huile de pied de porc, moins riche encore après absorption d'huile de foie de morue et relativement pauvre après absorption d'huile végétale.

Ces résultats ont des applications pratiques quant à la valeur alimentaire du beurre, de l'huile, etc., dans l'établissement des divers régimes.

La fonction adipopexique du foie se double, d'ailleurs, d'une fonction adipogénique, par transformation en graisse des autres aliments.

c) La fonction adipo-hépatique dans la série animale (61, et thèse de doctorat ès Sciences de M[lle] Deflandre, 1903). — La fonction adipo-hépatique a une généralité très grande dans la série animale ; mais elle est essentiellement intermittente. Nous avons constaté, avec M[lle] Deflandre, sur de très nombreux échantillons, que l'hépato-pancréas des Invertébrés est presque toujours riche en graisse, mais surtout à une certaine époque de l'année, où des réserves nutritives deviennent nécessaires (hibernation, ponte, période de disette, etc.). Tel est le cas, en particulier, pour un très grand nombre d'espèces de Mollusques et de Crustacés examinés à ce point de vue. Le foie des Poissons est également très riche en graisse, au moins à une certaine saison. Le foie des Vertébrés plus élevés dans la série animale ne présente une fonction adipo-hépatique de réserve véritablement développée que dans certaines conditions d'alimentation (gavage alimentaire), ou lors de la constitution de réserves (au moment de la reproduction) et dans certaines conditions pathologiques (foie alcoolique ou tuberculeux).

d) Signification biologique de la fonction adipo-hépatique. — En étudiant les alternances saisonnières notées chez les Invertébrés, on constate que, d'une façon très générale, la fonction adipo-hépatique semble surtout développée au moment où se prépare la reproduction et où un excédent de réserves nutritives est indispensable. Nous avons assisté, d'ailleurs, chez nombre

d'animaux, à l'évacuation ultérieure de ces réserves graisseuses et lécithiniques du foie au profit des organes génitaux et des ovules où elles constituent une partie des réserves embryonnaires (Donax, Astacus, etc.)

Chez les Mammifères, le développement de la fonction adipo-hépatique (pendant la gestation, l'allaitement, et chez les nouveau-nés) a la même signification physiologique.

Les réserves adipo-hépatiques du foie répondent donc à un emmagasinement alimentaire destiné, non seulement à régulariser la nutrition de l'individu, mais encore à constituer à l'embryon un capital nutritif de réserve.

e) ***Endothélialite graisseuse du foie dans l'intoxication cocaïnique*** (58). — Nous avons observé, avec M. Gilbert, au cours de l'intoxication cocaïnique, une lésion remarquable par sa localisation au niveau de la cellule endothéliale du foie. Sur les coupes de foie, certains capillaires dessinent, en effet, après fixation par l'acide osmique, une traînée noire qui, à un fort grossissement, apparaît constituée par une série de granulations graisseuses surchargeant la cellule endothéliale.

Les cellules endothéliales exercent donc un rôle d'arrêt vis-à-vis des poisons solubles circulants (cocaïne), comme vis-à-vis des corpuscules solides (granulations pigmentaires, graisse, microorganismes, etc.). Dans les deux cas, la fonction pexique du foie est, en grande partie, réalisée par l'intermédiaire des cellules endothéliales.

Cette étude expérimentale met en évidence les lésions primordiales de l'endothélium vasculaire dans certaines altérations du foie.

f) ***Signification des surcharges graisseuses pathologiques du foie*** (77). — Dans diverses circonstances pathologiques (intoxications alcoolique, tuberculeuse, phosphorée, etc.), la stéatose du foie prend une importance prédominante. Elle résulte, pour la plus grande part, d'une surcharge plutôt que d'une dégénérescence et nous avons montré qu'elle est considérablement augmentée par une alimentation graisseuse. Nous avons insisté, avec Mlle Deflandre, sur le rôle de protection que peuvent jouer ces graisses et ces lipoïdes pour la fixation des poisons solubles dans les graisses (alcool, phosphore, poison tuberculeux). Cette conception, que nous avons les premiers formulée, a été reprise, depuis, dans une série de travaux sur le rôle de protection des lipoïdes.

C. — Fonction glycogénique, uréique, biliaire, pexique du foie

1° Rapports d'utilisation et d'élimination du glucose injecté (33, 39, 40, 62). — Nous avons étudié, avec M. Gilbert, la fonction glycogénique du foie dans ses rapports avec le diabète. Nous avons calculé, dans un grand nombre d'expériences, les rapports d'utilisation et d'élimination des sucres, injectés par voie veineuse : dans les mêmes conditions expérimentales et pour des quantités de glucose comprises entre 2 gr. 5 et 10 grammes par kilo, le rapport d'élimination est sensiblement égal à 40-45 p. 100.

Il n'y a donc pas une dose limite au delà de laquelle l'organisme se débarrasse de l'excédent injecté : il y a, au contraire, même au-dessus de cette limite, une élimination sensiblement proportionnelle à la quantité introduite et croissant, par conséquent, avec ses doses. Des faits analogues ont été constatés, de divers côtés et, récemment encore, par Jacobsen pour la teneur en sucre du sang.

Si l'injection est poussée par la veine porte, le rapport d'élimination varie suivant l'état de plénitude ou de vacuité des réserves hépatiques.

Nous avons constaté que diverses substances semblent modifier le coefficient de rétention des sucres. La peptone, par exemple, augmente nettement la quantité de glucose retenue, agissant vis-à-vis de la fonction glycogénique du foie (comme vis-à-vis des autres fonctions hépatiques), comme un excitant glandulaire.

Le manganèse augmente de même la quantité de sucre retenue et diminue le rapport d'élimination (12-16 p. 100). De même du bicarbonate de soude.

Les extraits hépatiques déterminent une rétention importante du sucre. Les extraits pancréatiques agissent, généralement en sens inverse, mais d'une façon inconstante.

Enfin les infections (staphylococciques, colibacillaires, etc.), diminuent généralement la quantité de sucre utilisé.

Chez l'homme après épreuve de la glycosurie alimentaire par voie digestive, nous avons constaté les mêmes influences, notamment celle du bicarbonate de soude, des extraits hépatiques et pancréatiques, etc.

2° Fonction uropoïétique et épreuve de l'ammoniurie expérimentale (62). — L'organe hépatique paraît susceptible de faire de l'urée aux dépens des sels ammoniacaux. Pour apprécier les fonctions du foie, nous avons

proposé *l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale*, qui consiste à mesurer l'augmentation de l'urée et du rapport azoturique après absorption de 8 à 10 grammes d'acétate d'ammoniaque. Quand la fonction uréogénique du foie est touchée, ce sel s'élimine par l'urine à l'état d'ammoniaque et l'augmentation de l'azote uréique est peu considérable.

Cette épreuve a été étudiée par divers auteurs (Ducamp, Ingelrans, Dehon, etc.) : malheureusement, comme les autres épreuves d'insuffisance hépatique, elle paraît inconstante. Depuis, s'inspirant du même principe, on a préconisé diverses épreuves d'amino-acidurie expérimentale : les résultats, ici encore, se sont montrés complexes et d'interprétation difficile.

3° **Augmentation de l'urée sous l'action des extraits hépathiques** (13, 33). — Nous avons montré, expérimentalement et cliniquement, que l'ingestion d'extraits hépatiques provoque une notable augmentation de l'azote uréique. Par exemple, dans un cas, l'urée passe de 22 gr. par jour à 32, puis à 38 gr. ; dans un autre de 15 à 20, puis 29 et 36 gr. ; dans un 3[e], de 12 gr. à 25, puis 23 gr. par litre.

De la présence de phénols sulfo-conjugués dans la bile du chien (62). — Avec Albaharry et Chassevant, nous avons constaté, dans la bile normale du chien, une certaine quantité d'éthers phénol-sulfuriques ; ce fait vient à l'appui de l'origine hépatique de la sulfo-conjugaison des phénols.

4° **Fonction pexique du foie** (12, 16, 64, 62). — Le foie agit comme organe dépurateur, non seulement vis-à-vis des poisons solubles (fonction antitoxique), mais aussi vis-à-vis des corpuscules solides (fonction pexique).

Nous avons déjà mentionné le rôle des cellules endothéliales, puis des cellules hépatiques dans la fixation des granulation graisseuses : leur rôle pexique est également très net vis-à-vis des granules pigmentaires.

Après injection, dans les veines auriculaires du lapin, d'une émulsion de pigments, le foie devient très foncé. Une grande quantité de pigment s'arrête dans les vaisseaux lobulaires, comme à travers un filtre, et se dispose, principalement à la périphérie du lobule, tantôt en granulations fines et libres dans les capillaires, tantôt dans les leucocytes et les cellules de Küpfer, tantôt sous forme d'amas pigmentaires agglutinés dans l'organisme.

La fixation expérimentale des pigments au niveau du foie est à rapprocher de la fixation pigmentaire spontanée qui se produit dans les cas de paludisme ou de cirrhoses pigmentaires : le pigment est alors capté par

les leucocytes et les cellules de Küpfer et surcharge, ensuite, la cellule hépatique.

5° **Action de la bile sur la thermogénèse** (2 et 3). — Nous avons étudié, avec Charrin, l'action de la bile et de l'urine sur la thermogénèse, au moyen du calorimètre compensateur de d'Arsonval.

La bile, après injection sous-cutanée, diminue d'une façon très appréciable le rayonnement calorifique : aux doses de 2, 3, 4 cm³, le nombre des calories rayonnées est diminué du quart, du tiers, de la moitié proportionnellement aux doses ; la décoloration de la bile par le noir animal lui fait perdre la plus grande partie de cette propriété.

Avec l'urine, les résultats sont moins constants et nullement proportionnels aux quantités injectées : certaines urines diminuent la thermogénèse ; d'autres l'augmentent ; d'autres sont sans influence sur elle.

Cette action des liquides organiques sur la thermogénèse explique un certain nombre de faits cliniques et, notamment, la façon dont se comporte la température dans l'urémie et dans les ictères par rétention.

6° **Rôle du foie dans la coagulation du sang** (19). — Nous avons montré, avec M. Gilbert, qu'*in vitro*, les extraits hépatiques ont une action accélérante sur la coagulation du sang (en confirmation des travaux d'Hammarsten, de Pekelharing, etc.) ; *in vivo*, ces extraits ont une action souvent accélérante, parfois au contraire retardante (par suite d'une réaction secondaire de l'organisme, du foie notamment). Nous avons appliqué ces données à l'interprétation des hémorragies qu'on observe si souvent chez les hépatiques et à l'utilisation thérapeutique des extraits hépatiques contre les hémoptysies et les divers syndromes hémorragiques.

D. — Recherches anatomo-pathologiques et cliniques

1° **Les insuffisances hépatiques, totales ou parcellaires.** — Nous avons étudié, avec M. Gilbert, les insuffisances du foie (anhépatie et hypohépatie) et montré que très souvent, surtout au début, il y a dissociation des fonctions et insuffisance partielle.

Nous avons, les premiers, fait remarquer le désaccord fréquent que donnent, chez un même malade, les différentes épreuves de fonctionnement du foie. Dans certains cas, il y a hyperbiligénie sans hyperazoturie ni hyperglycémie ; dans d'autres cas, la fonction biliaire, la fonction glycogénique, la fonction uréogénique sont séparément insuffisantes. On

observe isolément soit de l'hypoazoturie, soit de la glycosurie, soit des hémorragies, soit de l'hypothermie, soit des phénomènes nerveux. Souvent, on observe une succession de ces différents troubles : on observe, par exemple, au début, uniquement une indicanurie considérable, puis de la glycosurie alimentaire qui manquait au début ; puis surviennent une diminution d'urée, une augmentation d'ammoniaque après l'épreuve de l'ammonurie expérimentale, ou inversement. Dans l'ictère grave, il y a parfois une hypercholie formidable, bien que le foie soit profondément déchu de ses autres fonctions. On a, récemment, insisté à nouveau de différents côtés sur ces insuffisances partielles du foie.

Avec M. Gilbert, nous avons étudié sur l'hyperfonctionnement du foie (hyperhépatie) dans certains états morbides, dans le diabète notamment.

2° **Sur les fibres élastiques des cirrhoses du foie** (109). — En utilisant les méthodes de coloration élective des fibres élastiques par la fuchséline de Weigert et par l'orcéine, nous avons montré, avec Amet, dans beaucoup de cirrhoses du foie, un développement abondant des fibres élastiques.

A *l'état normal*, le foie contient une petite quantité de tissu élastique au niveau de la capsule de Glisson, au niveau des vaisseaux, au niveau des grosses voies biliaires.

A *l'état pathologique*, ces trois localisations électives s'accentuent considérablement :

a) *Sclérose élastique péri-capsulaire.* — Nous avons constaté le développement, parfois considérable, des fibres élastiques dans certaines périhépatites accompagnant les processus cirrhotiques ; tandis que la couche externe, principalement conjonctive, reste teintée en rose, l'interne est, au contraire, teintée en noir d'ébène par la fuchséline ; de cette couche partent de véritables clous qui pénètrent dans le parenchyme hépatique et entourent les îlots périphériques.

b) *Sclérose élastique péri-vasculaire.* — Les fibres élastiques des vaisseaux, peu développées à l'état normal, prolifèrent avec prépondérance dans les processus de cirrhose vasculaire. Tantôt on n'observe que le début périvasculaire du processus, au niveau des carrefours vasculaires et des espaces de Kiernan ; tantôt les travées conjonctives et élastiques se montrent dans les espaces interlobulaires, plus ou moins larges, englobant les veinules, les néo-vaisseaux, les canalicules et les néo-canalicules : ce type est assez fréquent dans les cirrhoses graisseuses, alcooliques ou tuberculeuses, dans les cirrhoses latentes.

Lorsque la sclérose est plus infiltrée, on constate, entre les lobules, entre les cellules elles-mêmes, de fines ramifications élastiques, tranchant en noir sur les coupes, diffusant un peu partout, englobant une ou plusieurs cellules, mais généralement moins pénétrantes que les fibres conjonctives qu'elles accompagnent, comme si elles leur succédaient.

c) *Sclérose élastique péri-canaliculaire.* — Les fibres élastiques des canaux biliaires, peu développées à l'état normal et seulement au niveau des gros troncs, peuvent, dans certaines angiocholites et certaines cirrhoses biliaires, pénétrer plus avant le long des ramifications biliaires.

Le développement des fibres élastiques dans les cirrhoses est, d'ailleurs, variable : très intense dans quelques cas, il est à peu près nul dans d'autres cas qui auraient paru analogues.

Peut-être le développement de ces fibres élastiques est-il un processus compensateur ayantpour but de faciliter la progression du sang ou de la bile, lorsqu'elle est gênée par le développement même de la cirrhose.

3° **Le petit cœur des cirrhotiques** (136). — Nous avons observé, dans une série d'autopsies de cirrhotiques, un cœur particulièrement petit. Dans un cas par exemple, le cœur ne pesait que 183 gr. pour un foie de 1.300; dans deux autres cas, il pesait respectivement 150 et 125 gr. Cette petitesse est peut-être en rapport avec l'hypotension artérielle, habituelle chez les cirrhotiques. On sait que, chez les tuberculeux, il y a, de même, association du petit cœur (en gland de chêne) et d'une hypotension artérielle qui le conditionne; de même chez les rétrécis mitraux. Chez les rénaux, l'hypertrophie du cœur est en relation avec l'hypertension.

4° **De l'apoplexie biliaire** (140). — Nous avons, avec Harvier, décrit et figuré les détails cytologiques observés dans des foyers d'apoplexie biliaire, au cours d'un ictère chronique par rétention. On constate, d'une part, des foyers de dégénérescence cellulaire pure, sans infiltration pigmentaire; d'autre part, une infiltration pigmentaire intra-cellulaire, accompagnée de lésions de dégénérescence. Cette dégénérescence a pu être provoquée par la bile; mais elle ne paraît pas (d'après quelques expériences) suffire pour provoquer secondairement la fixation de la bile sur le tissu dégénéré. On observe, par places, une infiltration pigmentaire intercellulaire intense, véritable apoplexie par inondation biliaire, peut-être consécutive à la rupture de canalicules biliaires altérées. La rétention biliaire paraît être la cause commune des trois types de lésions que nous avons décrites

et qui aboutissent aux beaux foyers jaune d'or de l'apoplexie, tranchant sur la teinte verte de fond du foie gorgé de bile.

5° **Hépatite syphilitique parenchymateuse nodulaire** (160). — Nous avons décrit, avec Brin et Chabrol, un foie de cirrhose syphilitique, caractérisé à gauche par la présence de gommes multiples, alors que le lobe droit, entièrement sclérosé, présentait, au microscope, l'aspect de *l'hépatite nodulaire parenchymateuse*. A côté de la dégénérescence du parenchyme, par stéatose et nécrose, coexistaient des formes d'hyperplasie cellulaire, avec ordination adénomateuse. Quant au pancréas, il était caractérisé par l'hyperplasie des îlots de Langerhans et des cellules acineuses.

Fig. 15. — *Ictères néoplasiques.*

1° *Cancer de la tête pancréatique ou de l'ampoule :* rétention biliaire totale; grosse vésicule, gros foie, rétention pancréatique;
2° *Cancer du cholédoque :* rétention biliaire totale, grosse vésicule, gros foie, pas de rétention pancréatique;
3° *Cancer du confluent:* rétention biliaire partielle au niveau du foie, vésicule séquestrée, mais sans reflux de bile;
4° *Cancer de l'hépatique :* rétention biliaire partielle au niveau du foie: vésicule vide.
5° *Cancer du cystique :* pas de rétention biliaire; vésicule séquestrée à liquide clair.

6° **Les ictères néoplasiques** (165). — Dans une leçon faite à la Clinique médicale de Saint-Antoine, nous avons étudié comparativement le diagnostic des ictères néoplasiques et déduit logiquement leur symptomatologie biliaire de leur localisation anatomique par rapport au cholédoque et au cystique. Nous avons, notamment, insisté sur les signes qui permettent de topographier le néoplasme à telle ou telle hauteur des voies biliaires. Dans le cancer du cystique on observe par exemple une grosse vésicule hydropique, avec gros foie de rétention : dans le cancer de l'hépatique, une petite vésicule vide avec gros foie de rétention biliaire; dans le cancer du confluent, une grosse vésicule hydropique séquestrée, avec gros foie de rétention biliaire; dans le cancer du cholédoque, une grosse vésicule gonflée de bile, avec gros foie de rétention; dans notre cas de Saint-Antoine enfin (cancer de l'ampoule de Vater, avec séquestration de

la vésicule par des ganglions), une grosse vésicule hydropique avec gros foie de rétention biliaire et absence intestinale de suc pancréatique. La précision des symptômes permet une localisation anatomique remarquable. Malgré les signes diagnostiques que peut fournir une ponction de la vésicule, notre cas met en garde contre les dangers de cette ponction, principalement si la vésicule contient une bile infectée.

7° **Les syndromes hépato-pancréatiques** (124). — Le pancréas et le foie, dérivés d'un même segment du mésentéron, qui constituent chez beaucoup d'animaux une glande mixte (hépato-pancréas), conservent chez l'homme, de cette parenté originelle, une intrication anatomique et fonctionnelle qui explique la fréquente association de leurs troubles morbides. Nous rappelons brièvement leur accouplement anatomique, canaliculaire au niveau de l'ampoule de Vater, vasculaire grâce à la veine porte, lymphatique grâce aux ganglions péripancréatiques du foie; leur synergie fonctionnelle, digestive (grâce à l'action combinée de la bile et du suc pancréatique) et endocrine (vis-à-vis des hydrates de carbone notamment). Ces faits permettent de comprendre divers syndromes mixtes, hépato-pancréatiques, encore incomplètement décrits.

Parmi ceux-ci, nous décrivons, d'une part, des *syndromes excréteurs bilio-wirsunghiens* ou, d'une façon plus compréhensive, *bilio-pancréatiques*, tels qu'on les observe dans les cancers vatériens, cholédociens ou pancréatiques, dans la lithiase biliaire avec induration de la tête ou dans les infections combinées des deux glandes.

Nous décrivons, d'autre part, des *syndromes endocriniens, hépato-pancréatiques :* lithiase biliaire ou cirrhose du foie, avec cirrhose ou lithiase pancréatique et prédominance de troubles digestifs, (cirrhose marastique); cirrhose avec glycosurie (diabète bronzé, etc.); enfin association morbide hépato-pancréatique observée dans certains diabètes, dans certaines tuberculoses ou certains cancers du foie et du pancréas associés.

8° **Les syndromes hépato-spléniques tuberculeux** (212). — Nous avons décrit, avec nos internes, Saint Girons et Turquety, à propos d'une malade observée à Tenon, certains syndromes hépato-spléniques d'origine tuberculeuse, voisins de la maladie de Banti et caractérisés par de la splénomégalie primitive, de la cirrhose du foie, de l'anémie, du subictère, etc. Dans le cas que nous avons observé, la splénomégalie et la cirrhose étaient associées à la tuberculose pulmonaire et s'étaient terminées par une poussée de granulie.

CHAPITRE III

RECHERCHES SUR LE PANCRÉAS

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Depuis nos recherches avec Charrin, en 1894, sur les pancréatites infectieuses expérimentales et le diabète, nous avons étudié à maintes reprises, notamment dans notre thèse (1898) et dans un volume du traité de médecine (1908), une série de questions sur la pathologie du pancréas.

A. — Au point de vue pathogénique, nous avons montré le rôle considérable que joue *l'infection ascendante* d'origine intestinale, dans la production des angio-pancréatites et avons réalisé, expérimentalement, cette ascension par une série d'artifices (injections canaliculaires; fils abandonnés dans le canal; exaltation de virulence des microorganismes duodénaux, etc.) Nous faisons, d'ailleurs, une large place aux infections hématogènes (tuberculose aiguë, oreillons, etc.) ou lymphatiques (tuberculose ganglionnaire, intrapancréatique) dans l'étiologie des pancréatites infectieuses.

Ces divers modes d'infection nous ont permis d'expliquer et de reproduire expérimentalement une série de lésions suraiguës, aiguës ou chroniques, depuis la pancréatite hémorragique jusqu'à la sclérose.

Un autre caractère des maladies pancréatiques, sur lequel nous avons insisté, tient à l'*autolyse* et à l'*auto-digestion de la glande* par ses ferments digestifs. Si, normalement, le pancréas est à l'abri de leur action, c'est grâce au fait qu'ils sont inactifs, tant qu'ils ne sont pas au contact de substances complémentaires d'une autre origine (intestin, leucocytes, microbes). Par contre, dans certaines circonstances morbides, il peut se produire, dans le pancréas même, une kinase leucocytaire ou microbienne, capable d'activer le proferment et de provoquer une auto-digestion pancréatique. Nous avons expliqué par ce mécanisme la production de lésions aiguës et reproduit la pancréatite hémorragique par injection de divers *ferments des albuminoïdes*. Le même processus a été invoqué pour expliquer la stéato-nécrose par saponification des graisses, grâce à la lipase pancréatique. Notre théorie a été reprise, depuis, par Truhart.

Nous avons enfin étudié systématiquement les diverses lésions expérimentales produites par des microorganismes (b. de Koch, Colibacille), par des toxiques (alcool, naphtol, sublimé), par des ferments (pepsine, papaïne, trypsine), par un sérum anti-pancréatique, etc.

B. — Au point de vue anatomo-pathologique, nous avons reproduit expérimentalement et étudié les principaux types de lésions pancréatiques.

La *pancréatite hémorragique*, avec stéato-nécrose, a été obtenue par diverses infections virulentes (colibacille), par l'action de certaines toxines (t. diphtérique), de certains ferments digestifs (trypsine, pepsine), etc.

La *pancréatite suppurée* a été reproduite grâce à diverses cultures déjà moins virulentes.

La *pancréatite scléreuse* a été provoquée par l'action de cultures atténuées, de toxines faibles, de poisons agissant localement (alcool, naphtol).

Une mention spéciale doit être faite pour les *pancréatites tuberculeuses* que nous avons réalisées expérimentalement, soit avec le bacille, soit avec ses toxines : les unes, rares, avec abcès caséeux ; les autres, plus fréquentes, atypiques, avec sclérose de la glande. La sclérose du pancréas a été un des premiers exemples de *sclérose tuberculeuse*, notion étendue, depuis, à bien d'autres organes.

Nous avons particulièrement insisté, d'autre part, sur la résistance du pancréas au bacille de Koch et sur la rapide diminution de virulence des bacilles injectés. Nous avons fait des expériences directes sur la raison de cette immunité et insisté, d'une façon plus générale, sur l'action bactéricide et antitoxique du suc et du tissu pancréatique.

C. — Au point de vue clinique, nous avons étudié l'état et les fonctions du pancréas dans un grand nombre d'infections et d'intoxications générales et donné certains critères de leur valeur. Nous avons distingué, cliniquement, divers types de pancréatite aiguë et chronique (pancréatite hémorragique à rechutes, etc.). Nous avons étudié certaines pancréatites diabétigènes, leurs relations avec les infections, le rôle des îlots dans la genèse de la glycémie : nous avons, à ce sujet, combattu la théorie langerhansienne du diabète, trop facilement acceptée, en montrant que des altérations de même ordre se retrouvent en dehors du diabète et qu'inversement elles manquent souvent dans le diabète.

A. — Les fonctions pancréatiques

Méthode d'appréciation de la digestion pancréatique (27, 132). — Pour rechercher l'état de la fonction digestive du pancréas, nous avons utilisé l'ingestion de pilules contenant un corps révélateur (iodure de potassium, salicylate de soude ou bleu de méthylène) enrobées dans une double enveloppe d'albumine sèche et de cire : ces pilules sont inattaquées par le suc gastrique, dont les garantit la mince couche de cire; elles sont attaquées, au contraire, par le suc pancréatique qui solubilise à la fois la cire et l'albumine; l'iodure est mis en liberté, est absorbé par l'intestin et passe dans l'urine où on peut le déceler. D'après les dimensions croissantes (un à trois mm.) des couches concentriques de cire et d'albumine, le temps de passage du révélateur dans l'urine donne une appréciation de la fonction digestive vis-à-vis des graisses et des albumines.

Une autre méthode, que nous avions indiquée, consiste à rechercher, dans les selles, la présence et l'action des ferments pancréatiques après action d'un purgatif léger : cette recherche se fait, pour la trypsine, grâce aux tubes de Mett ou, mieux, grâce à des plaques de Pétri dans lesquelles nous coulions de la gélatine, de la myosine et sur lesquelles nous déposions une goutte à essayer de matières fécales additionnées de cyanure ou de toluène.

Pour la stéapsine, nous utilisions des plaques de Pétri contenant de la gélose avec addition de lait contenant des graisses émulsionnées : les acides gras sont révélés par addition d'acétate de cuivre qui donne de beaux savons bleus, formant une tache bleue très apparente.

Enfin nous avons proposé une épreuve opothérapique qui consiste à étudier la digestion des selles (graisses et albumine surtout : fibres musculaires et thymus notamment) avant et après ingestion, pendant quelques jours, de ferments pancréatiques. Si la digestion graisseuse, et surtout musculaire, mauvaise au début, s'améliore par opothérapie pancréatique il y a lieu de conclure à une insuffisance pancréatique digestive.

Pouvoir amylolytique du sérum sanguin dans certaines insuffisances pancréatiques (55). — Nous avons relaté, à propos d'une communication de MM. Surmont et Ruchert, un cas de cancer du pancréas où on constatait un abaissement considérable du pouvoir amylolytique du sérum, probablement par déchéance de la glande. Souvent par contre, on observe une augmentation de ce pouvoir dans les rétentions pancréatiques (Lœper et Rathery), qui s'explique par le passage, dans la circulation générale, du ferment pancréatique retenu.

Glycémie au cours des pancréatites. — Diabètes infectieux. — Diabètes tuberculeux (1, 24, 27). — Nous avons reproduit pour la première fois, avec Charrin, en 1894, un type de *diabète infectieux par pancréatite.* Nous sommes revenu, depuis, sur la question des diabètes microbiens, au double point de vue expérimental et clinique.

Expérimentalement, nous avons réalisé quelques types de diabète pancréatique d'origine infectieuse, soit par infection ascendante, soit par sclérose tuberculeuse du pancréas. Nous rappellerons, entre autres, l'exemple d'un chien qui, à la suite d'une injection de culture tuberculeuse dans le pancréas, présenta un véritable diabète avec amaigrissement, maux perforants plantaires et glycosurie ayant atteint 69 grammes par litre.

Cliniquement, nous avons individualisé plusieurs types de diabète microbien, qui nous paraissent se rencontrer en clinique.

a) *Diabète par auto-infection pancréatique.* — Le diabète semble lié à une pancréatite ascendante. Ce type morbide est à rapprocher de la lithiase biliaire, si fréquemment associée au diabète. Il semble qu'alors diabète et lithiase soient dus à une double auto-infection ascendante des voies pancréatiques et biliaires : il y aurait, suivant l'expression de MM. Gilbert et Lereboullet, diathèse d'auto-infection.

b) *Diabète pancréatique tuberculeux.* — La coexistence du diabète et de la tuberculose est, on le sait, très fréquente. Mais si, le plus souvent, le diabète est primitif et la tuberculose secondaire, dans certains cas par contre, le rapport paraît être inversé. La tuberculose est alors nettement primitive, et le diabète est la conséquence de la tuberculisation du pancréas (le plus souvent caractérisée par une grosse sclérose tuberculeuse de la glande) : nous en avons rapporté plusieurs exemples. Le *diabète tuberculeux*, que nous avons décrit pour la première fois, nous paraît devoir prendre place, parmi les diabètes infectieux bien définis, à côté du diabète syphilitique.

c) *Diabète avec infection générale.* — Il est enfin d'autres diabètes, liés à une infection générale et encore insuffisamment définis. Tel est un cas, observé avec Rathery, dans lequel l'hémoculture donna un résultat positif: le petit bacille isolé, du groupe des paratyphiques, ne put être conservé vivant au delà de la deuxième culture ni identifié suffisamment.

d) *Inconstance des lésions langerhansiennes dans le diabète et du diabète dans les lésions langerhansiennes.* — Il ne nous a pas semblé que l'on puisse établir une relation nette entre le diabète et l'altération des îlots de Langerhans. Dans certains cas de diabète, nous avons trouvé conservation de ces îlots; dans d'autres cas non accompagnés de diabète, contrairement à l'opinion de Laguesse, d'Opie, de Thoinot et Delamarre et de très nombreux auteurs, nous avons trouvé, avec Amet, des altérations de ces îlots.

Le diabète pancréatique paraît, d'ailleurs, ne représenter qu'une modalité particulière de diabètes glandulaires. Les recherches récentes de nombreux auteurs n'ont fait que confirmer nos vues, déjà anciennes, sur l'intégrité fréquente du pancréas dans les diabètes, même d'allure grave.

Nos propres recherches, avec Rathery, sur les altérations thyroïdiennes, parathyroïdiennes, hypophysaires et surrénales dans le diabète, montrent combien on doit élargir la conception des diabètes glandulaires et le rôle du pancréas dans leur mécanisme.

Action bactéricide et antitoxique du pancréas (27-132). — Nous avons observé, *in vitro*, une certaine action bactéricide du suc pancréatique; mais cette activité est assez difficile à mettre en évidence, et s'exerce surtout sur certains microorganismes déjà fragilisés. D'autre part le suc activé provoque la destruction de certaines toxines.

In vivo, l'action du pancréas sur les microbes paraît beaucoup plus nette. Nous avons observé, notamment, la rapide altération de microorganismes injectés directement dans le pancréas. Les bacilles de Koch notamment injectés dans le tissu pancréatique, tout en conservant encore quelque temps leurs affinités tinctoriales, perdent rapidement leur virulence, à tel point que, si l'on inocule des fragments de pancréas dans lesquels on avait introduit, quelques jours avant, une culture virulente, cette inoculation reste négative : bientôt, les bacilles dégénèrent et, finalement, disparaissent, à condition que la dose injectée n'ait pas été trop considérable. Ces recherches concordent avec la rareté relative de la tuber-

culose pancréatique et avec son évolution le plus souvent très atténuée et scléreuse.

Défense physiologique du pancréas contre l'autodigestion. Son autodigestion pathologique (52). — On sait, depuis les travaux de Pawlow, Delezenne, etc., que la sécrétion pancréatique seule est inactive et qu'elle a besoin d'être

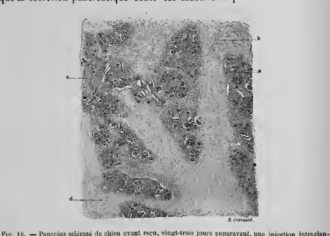


Fig. 16. — Pancréas sclérosé de chien ayant reçu, vingt-trois jours auparavant, une injection intraglandulaire de 7 cm^3 de sérum antipancréatique.

activée par une autre sécrétion, intestinale, leucocytaire ou microbienne, pour pouvoir digérer les albuminoïdes.

Cette dualité d'origine nous paraît avoir pour but de soustraire l'organe producteur du ferment à l'action de celui-ci : le pancréas échappe ainsi, normalement, à l'autodigestion par la trypsine, puisque celle-ci ne devient active que dans l'intestin.

Dans les cas de pancréatite infectieuse, par contre, il y a production locale de kinase microbienne ou leucocytaire ; le suc pancréatique, normalement inactif, peut alors devenir susceptible de provoquer la digestion de la glande, ce qui explique peut-être la genèse de la pancréatite hémorragique.

Production d'un Sérum antipancréatique (51). — Avec Marcel Garnier, nous avons préparé un sérum pancréatolytique en pratiquant, sur des lapins et des oies, une série d'injections de pancréas de chien : le sérum des animaux ainsi préparés était ultérieurement essayé, à la fois *in vitro* et *in vivo*, en injections intra-vasculaires et intra-pancréatiques.

Par injections veineuses de ce sérum, nous n'avons généralement obtenu que des altérations fugaces, parfois de la glycosurie. Par injections intra-glandulaires, au contraire, nous avons obtenu des scléroses très rapides et très considérables. Après 23 jours, la glande pancréatique n'est plus représentée que par des bandes scléreuses, assez riches en éléments leucocytaires : les acinis sont rares, noyés dans le tissu de sclérose, avec prolifération intense par places (fig. 16). Comme troubles fonctionnels, les animaux maigrissaient rapidement ; mais généralement, ils n'avaient pas de glycosurie ou seulement une glycosurie transitoire.

Infections pancréatiques ascendantes expérimentales (1, 25, 26, 27, 132). — Nous avons pris pour type d'étude l'infection colibacillaire. On peut inoculer directement des cultures, plus ou moins virulentes, de colibacilles dans les canaux excréteurs, dans les vaisseaux ou dans les lymphatiques de la glande ; on peut aussi, indirectement, provoquer par divers artifices l'infection ascendante des micro-organismes du duodénum.

Par injections microbiennes directes, nous avons obtenu, avec des cultures très virulentes, des infections suraiguës, évoluant en quelques heures et déterminant des lésions de pancréatite hémorragique, avec hématomes, dégénérescence aiguë des épithéliums et vaso-dilatation considérable. Avec des cultures moins virulentes, nous avons obtenu des pancréatites aiguës. Avec des cultures moins virulentes encore, nous avons produit des pancréatites suppurées à évolution beaucoup moins rapide. Enfin avec des cultures peu virulentes, nous avons obtenu, en quelques mois, des lésions très considérables de sclérose.

Indirectement, la production d'infections ascendantes d'origine duodénale nous a conduit aux mêmes résultats. C'est ainsi que l'inflammation suraiguë du duodénum (par injection directe d'huile de croton) a déterminé une double infection ascendante, biliaire et pancréatique, avec production de pancréatite hémorragique. Une injection de tuberculine dans le pancréas a provoqué une infection ascendante, secondaire à germes intestinaux assez banaux, avec production de pancréatite suppurée. L'abandon d'un fil introduit dans le canal de Wirsung et plongeant en permanence dans l'intes-

tin en formant une sorte d'échelle pour l'ascension des germes (fig. 17) a déterminé la sclérose du pancréas. De même, l'injection, dans le duodénum, de microorganismes virulents.

On peut réaliser ainsi divers types de pancréatite aiguë, subaiguë ou chronique, avec un seul et même microorganisme pathogène suivant sa virulence et la résistance locale de l'organe.

Les diverses formes anatomiques des pancréatites infectieuses nous

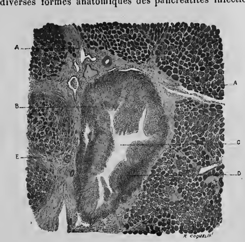


Fig. 17. — Wirsungite et angiopancréatite ascendantes avec sclérose péri canaliculaire, péri et intra-lobullaire vingt-six jours après introduction d'un fil de lin laissé en permanence dans l'extrémité du canal et dans l'ampoule de Vater.

paraissent donc plus en rapport avec la virulence et la durée de l'évolution qu'avec la nature même du microorganisme pathogène.

Chez l'homme, nous avons rapporté, de même, divers cas de pancréatites ascendantes spontanées, aiguës, suppurées, scléreuses, consécutives soit à l'infection secondaire d'un cancer de la tête, soit à la lithiase pancréatique, soit à une rétention calculeuse du cholédoque, soit à diverses lésions du duodénum susceptibles d'exalter la virulence des microbes saprophytes, etc.

Pancréatites tuberculeuses (24, 27, 132). — La glande pancréatique résiste relativement bien au bacille de Koch, ainsi que nous l'ont montré une série d'expériences et d'observations cliniques.

Expérimentalement, on obtient (mais avec quelque difficulté) par injection massive, des lésions tuberculeuses et la formation d'abcès caséeux ; or, souvent, après quelques jours seulement, l'inoculation au cobaye du parenchyme glandulaire injecté reste négative.

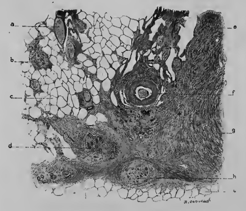


Fig. 18. — Sclérolipomatose pancréatique, cinquante jours après injection intra-glandulaire de tuberculine. *a b*, canalicules et îlots de Langerhans isolés au milieu du tissu adipeux ; *c, d*, ganglion nerveux encerclé de sclérose.

Par injection moins massive de bacilles de Koch, on peut obtenir une infiltration embryonnaire de la glande avec quelques tubercules et quelques cellules géantes. Mais, généralement, on obtient surtout de la *sclérose :* celle-ci après un certain temps, n'est plus généralement accompagnée d'aucune formation tuberculeuse spécifique et on ne peut y déceler aucun bacille de Koch.

Chez l'homme, nous avons assez rarement observé (sauf quelques cas de granulie) des formations véritablement tuberculeuses : celles-ci, lorsqu'on les rencontre, sont généralement juxta-glandulaires, ganglionnaires

ou périganglionnaires ; nous avons fréquemment constaté, par contre, des lésions de sclérose plus ou moins marquée chez des tuberculeux.

La *sclérose* paraît donc être, au niveau du pancréas, la réaction la plus habituelle au bacille de Koch. Cette sclérose tuberculeuse du pancréas est à rapprocher de diverses autres scléroses viscérales, notamment de la sclérose du foie (Hanot et Gilbert), de la sclérose cardio-musculaire (Teissier). Elle a été décrite, depuis, pour la plupart des organes : moelle des os (Josué), glandes salivaires (Pinoy), corps thyroïde (Roger et Garnier), etc. La sclérose pancréatique semble en rapport avec la résistance considérable que le pancréas oppose à l'infection tuberculeuse.

Les lésions pancréatiques provoquées par la *tuberculine* sont à rapprocher de celles provoquées par les bacilles de Koch eux-mêmes. L'injection intra-glandulaire de dix gouttes de tuberculine, diluées dans 18 cm³ d'eau a déterminé, par exemple en cinquante jours, une atrophie scléreuse du pancréas, dont les lobes sont transformés en minces ficelles renflées par places : dans un cas, il y avait régénération de la glande en arrière du duodénum, à une place où le pancréas n'existait pas lors de l'injection.

Pancréatites toxiques, toxiniques, diastasiques (25, 27, 28, 132). — Nous avons obtenu plusieurs variétés de lésions pancréatiques d'origine toxique.

Avec le phosphore, nous avons obtenu des dégénérescences cellulaires aiguës et de la stéatose ; avec la morphine, nous avons observé une pancréatite aiguë hémorragique. Nous avons obtenu, d'autre part, des lésions très intenses de sclérose par injection locale d'alcool naphtolé : dans un cas, cette sclérose s'est accompagnée de diabète (glycosurie de 37 gr. par litre, avec troubles nutritifs, maux perforants plantaires, etc.).

Avec certaines toxines, nous avons obtenu, de même, des lésions très considérables. L'injection intra-pancréatique de *toxine diphtérique* a déterminé, dans plusieurs cas, une pancréatite hémorragique, parfois avec inondation péritonéale et mort ; l'injection sous-cutanée est suivie parfois d'une infiltration hémorragique partielle et d'une congestion vasculaire considérable.

Avec certains *ferments digestifs* (trypsine, papaïne) nous avons obtenu des lésions qu'il était d'autant plus intéressant d'étudier que la glande, qui les sécrète normalement, se trouve constamment en contact avec eux. L'action des ferments digestifs sur les tissus vivants n'avait d'ailleurs pas encore été étudiée au point de vue anatomo-pathologique.

L'injection d'une forte dose de *papaïne* dans le canal de Wirsung détermine une congestion immédiate qui peut aboutir à une rupture vasculaire et à une hémorragie. L'animal meurt parfois en quelques minutes ou quelques heures : la glande est infiltrée de sang ; les cellules épithéliales sont en dégénérescence aiguë (fig. 19). Nous avons, de plus, décrit une lésion curieuse caractérisée par le gonflement hyalin des fibres conjonctives, ce qui en augmente beaucoup l'épaisseur et donne l'illusion d'une sclérose



Fig. 19. — Pancréatite hémorragique expérimentale, 24 heures après injection intra-glandulaire de papaïne. Infiltration de sang dans les lobules et les acinis.

intense. Avec des doses moindres et en un temps plus long (cinq à dix jours) le pancréas est extrêmement dur ; il y a disparition d'une grande partie de la glande, sclérose jeune, gonflement considérable des fibres conjonctives ; après vingt-deux jours, s'est constituée une sclérose adulte assez intense.

L'injection locale de *trypsine* donne de belles lésions, caractérisées d'abord par des altérations cellulaires et ultérieurement par de la sclérose.

Enfin l'injection de *sérum anti-pancréatique* provoque très rapidement de grosses scléroses (fig. 16).

Pathogénie, anatomie pathologique et formes cliniques des pancréatites hémorragiques (25, 27). — Les pancréatites hémorragiques représentent une

réaction violente de la glande à des causes mécaniques, toxiques ou infectieuses. Elles peuvent survenir après une violente contusion abdominale, après un infarctus glandulaire, aussi bien qu'après une intoxication ou après une infection virulente. En effet une cause occasionnelle, même minime, peut rapidement s'aggraver par le fait que le pancréas, organe très vasculaire, se congestionne, saigne facilement, infiltrant de sang la glande et le tissu voisin. Il se produit parfois alors une autodigestion de la glande, par activation de ses ferments, avec nécrose protéolytique et stéatolytique rapide. Il s'y surajoute souvent aussi une autoinfection secondaire à point de départ duodénal.

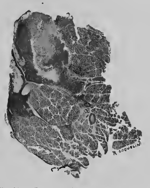


Fig. 20. — Pancréatite hémorragique pure expérimentale, 3 jours après injection intra-glandulaire de toxine diphtérique.
Larges nappes et traînées hémorragiques entre les lobules. Tout le pancréas était injecté de sang.

On peut reproduire la pancréatite hémorragique par une série de processus expérimentaux (infection par des cultures de colibacille ou de pyocyanique; intoxication par la toxine diphtérique, par la papaïne, par la trypsine, etc. ; infarctus glandulaires ; compressions et ligatures vasculaires, etc.).

Nous avons, d'autre part, observé plusieurs cas cliniques de pancréatite hémorragique après un traumatisme, après une intoxication par la morphine, après une infection mal déterminée, etc.

Nous avons individualisé plusieurs types anatomiques : pancréatite aiguë hémorragique, avec stéato-nécrose disséminée ; hématome diffus rétro-péritonéal ; hématome enkysté de l'arrière-cavité ; pancréatite aiguë avec simple piqueté hémorragique, etc.

Nous avons individualisé, d'autre part, plusieurs formes cliniques : une forme suraiguë, foudroyante ; une forme aiguë, douloureuse, cachectisante ; une forme à rechutes ; une forme lente d'hématocèle prépancréatique, etc. : certaines de ces formes (la pancréatite à rechutes notamment) n'avaient pas été antérieurement décrites.

Pathogénie, anatomie pathologique et formes cliniques des pancréatites suppurées et gangréneuses. — Les lésions suppurées représentent un type beaucoup moins particulier au pancréas que le précédent : elles indiquent une agression moins brutale, avec moindre dégénérescence aiguë, la glande pouvant réagir et se défendre.

Nous les avons observées, dans nos expériences, après des infections sanguines générales, après des infections de voisinage, après des infections ascendantes d'une certaine virulence.

Ici encore, une altération quelconque de la glande (ligature des canaux ; contusion de la glande, etc.) peut se compliquer d'infection secondaire et provoquer ainsi la suppuration.

Nous avons décrit, au point de vue anatomo-pathologique, une forme suppurée et hémorragique avec nécrose ; une forme à gros abcès kystiques, une forme à petits abcès multiples, septicémiques ou angiocholitiques ; un phlegmon diffus du pancréas ; une forme angiectasique ; une forme gangréneuse anaérobie; une forme avec suppuration péripancréatique.

Cliniquement, nous avons décrit une forme aiguë à type péritonitique ; une forme subaiguë à type cachectique, avec ou sans glycosurie ; une forme subaiguë à type de tumeur abdominale ; une forme prolongée à poussées successives, avec ou sans ictère.

Pathogénie, anatomie pathologique et formes cliniques des pancréatites chroniques : sclérose, stéatose, atrophie simple (26, 27). — Les altérations chroniques du pancréas se manifestent par de la sclérose, de la stéatose, de l'atrophie simple, etc.

Pathogéniquement, nous avons reproduit la sclérose de multiples façons : par intervention de causes mécaniques (oblitérations vasculaires, canaliculaires ; injection de paraffine, etc.) ; toxiques (injection d'alcool naphtolé, de trypsine, de sérum antipancréatique, de tuberculine, etc.); infectieuses (injection intraglandulaire ou intracanaliculaire de colibacille, de b. de Koch, etc.). Nous avons observé d'autre part certains faits cliniques de sclérose pancréatique, d'origine mécanique (lithiase), toxique (alcool), ou infectieuse (dothiénentérie, tuberculose, syphilis), infections ascendantes. Le plus souvent, aux facteurs primitifs, se surajoutent l'infection et l'action des ferments glandulaires.

Les scléroses lithogènes et les scléroses tuberculeuses (que nous avons décrites pour la première fois) nous paraissent les plus habituelles.

Anatomiquement, nous avons décrit des pancréatites scléreuses, localisées à la tête, à la queue, ou diffuses, à point de départ périvasculaire ou péricanaliculaire, ou liées à l'altération d'un organe voisin (ulcères gastriques).

La *sclérose tuberculeuse*, que nous avons reproduite expérimentalement, s'observe, chez l'homme, à différents degrés : parfois associée à des ganglions volumineux et indurés, parfois associée à des abcès caséeux, ou à une infiltration lymphoïde, elle est souvent très marquée, mais privée de tout élément tuberculeux spécifique : fréquemment, chez des tuberculeux banaux, on constate une sclérose discrète, par bandes interlobulaires ou avec pénétration interlobulaire, interacineuse et même intercellulaire.

La *lipomatose pancréatique*, lésion curieuse dans laquelle se produit une substitution, pièce à pièce, de lobules adipeux aux lobules glandulaires, provient ainsi que nous l'avons montré à propos des stéatoses et lipomatoses locales, d'une transformation régressive chronique dont la signification est voisine de celle de la sclérose et dérive fréquemment d'un processus infectieux ou toxique : elle est, d'ailleurs, souvent associée à la sclérose. Ici encore, on peut reproduire la lipomatose par infection tuberculeuse de la glande.

Cliniquement, la pancréatite chronique se caractérise par divers syndromes. Nous avons décrit, notamment, une forme douloureuse, une forme dyspeptique, une forme avec glycosurie, une forme avec ictère, une forme avec amaigrissement rapide, enfin une forme latente caractérisée seulement par des épreuves d'insuffisance pancréatique positives.

Tuberculose du pancréas (24, 27, 30, 132). — En raison de sa rareté et souvent de son peu de spécificité, la tuberculose du pancréas n'avait guère attiré l'attention jusqu'à notre communication à l'Académie des Sciences en 1897 et à notre thèse en 1898. Depuis, nos recherches ont été confirmées dans leurs grandes lignes, par celles de Klippel et Lefas, de Gilbert et Weil, de Salomon et Halbron, de Chabrol, principalement quant à la sclérose tuberculeuse du pancréas.

L'action directe du *bacille de Koch*, après injections de cultures plus ou moins virulentes, se manifeste par des productions véritablement tuberculeuses si l'injection est massive et la culture virulente, par des infiltrations lymphoïdes, peu spécifiques et ne tuberculisant plus le cobaye si l'infection est moindre, enfin par de l'atrophie et de la sclérose sans caractère spécifique, et évoluant à longue échéance dans la majorité des cas.

Dans un cas notamment, l'injection d'une culture de tuberculose humaine aboutit à l'amaigrissement rapide de l'animal, à une glycosurie atteignant 69 grammes de sucre par litre. A l'autopsie, tandis qu'il y avait une éruption récente de fines granulations tuberculeuses sur le péritoine, au niveau des capsules surrénales et du foie, le pancréas, au contraire, qui avait cependant reçu toute la dose de culture, présentait une sclérose très importante, avec stéatose, mais sans lésions proprement tuberculeuses.

Très souvent les bacilles de Koch, injectés localement, ont perdu leur virulence au contact du tissu pancréatique et même ont complètement disparu : la recherche des bacilles et l'inoculation au cobaye deviennent rapidement négatives.

L'injection, intracanaliculaire ou intraparenchymateuse, de *tuberculine* détermine une sclérose atrophique, parfois extrême : chez un chien, l'injection de 1 cm³ de tuberculine, diluée dans 15 cm³ d'eau en différents points de la glande, provoqua une atrophie telle qu'au 50ᵉ jour la glande n'était plus représentée que par deux petits cordons minces, très légèrement renflés aux extrémités : le long du duodénum, par contre, s'était développé, par régénération compensatrice, un volumineux bourgeon glandulaire, à lobules énormes et succulents, qui évitait l'insuffisance pancréatique (fig. 8, page 68, et fig. 18, page 135).

Chez l'homme, nous avons étudié et décrit des formes granuliques, des abcès tuberculeux, des formes scléro-caséeuses, enfin des scléroses et des sclérolipomatoses tuberculeuses du pancréas.

B. — Tumeurs du pancréas

Adénomes kystiques du pancréas. — Nous avons eu l'occasion d'étudier et de figurer (fig. 21) des adénomes kystiques du pancréas qui expliquent la genèse épithéliale de certains kystes néoplasiques du pancréas et qui sont distincts des transformations kystiques post-hémorragiques décrites par Quénu et Mathieu. Ces kystes par prolifération épithéliale peuvent être rapprochés des adénomes polykystiques que nous avons obtenus expérimentalement par greffe de diverses muqueuses (page 35).

Types cellulaires différents du cancer du pancréas (55, 73, 75, 79). — Nous avons eu l'occasion d'étudier histologiquement un assez grand nombre de cancers du pancréas. Nous avons montré les particularités des différents types dérivés de cellules pancréatiques différentes : cancers acineux, canaliculaires, langerhansiens. Nous avons étudié, d'autre part, avec notre

interne Saint Girons, un cas de cancer pancréatique à type pluri-cellulaire, ayant donné, en différents points, des cultures néoplasiques pures de cellules, dérivées les unes des gros canaux, les autres des petits canaux, les autres des acinis, les autres enfin des îlots de Langerhans.



Fig. 21. — Polykyste pancréatique dans le pancréas scléreux d'un tuberculeux.

Cancer du pancréas, comme terminaison d'un diabète ancien (139). — Nous avons constaté, dans un cas observé avec M. Gilbert, des lésions anciennes de scléro-lipomatose kystique, avec adénome kystique bénin. Ces lésions nous ont paru en relation avec un diabète ancien présenté par le malade. A leur tour, elles ont joué le rôle de lésions irritatives précancéreuses, pour déterminer une prolifération néoplasique qui termina l'évolution du diabète. Parmi les cancers du pancréas avec glysurie, la glycosurie précède ou suit l'évolution du néoplasme.

Cancer Wirsunghien de l'ampoule de Vater (96 et 105 et thèse de CHAMBRAS). — Nous avons étudié, avec notre interne Harvier, un cas de cancer wirsunghien de l'ampoule de Vater, développé à la partie terminale du canal pancréatique. Il s'était manifesté, cliniquement, par un ictère avec rétention biliaire complète : une ponction de la vésicule avait donné, d'autre part, issue à un liquide clair, eau de roche, n'ayant que des traces de pigments

biliaires, ce qui indiquait une séquestration de la vésicule. Il y avait, d'autre part, absence de sécrétion pancréatique. Ces particularités permettaient difficilement de localiser l'obstacle en un seul point des voies biliaires. De fait, il y avait, à la fois, obstruction au niveau de l'ampoule (comprimant les canaux biliaires et pancréatiques) et obstruction par un ganglion au niveau du canal kystique (expliquant la séquestration de la vésicule) (fig. 22).

L'examen histologique permettait d'affirmer l'origine wirsunghienne du néoplasme (fig. 23).

Il y a donc lieu (dans notre cas, comme dans un autre cas du Pr Letulle) de distinguer parmi les cancers vateriens, des cancers wirsunghiens d'origine pancréatique.

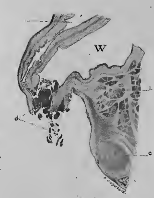


Fig. 22. — Cancer Wirsunghien de l'ampoule de Vater. Coupe longitudinale passant par le milieu de l'ampoule.

a) Cholédoque aplati et comprimé à sa partie terminale.

W) Canal de Wirsungh oblitéré à son extrémité par la masse néoplasique et considérablement dilaté au dessus de l'obstacle.

d) Cancer avec végétations biliaires flottant dans le duodénum.

c) Masse cancéreuse effleurant secondairement l'intestin.

b) Pancréas sclérosé légèrement infiltré par le néoplasme.

De la dégénérescence des îlots de Langerhans en dehors du diabète (90). — Sous l'influence des travaux de Laguesse, et à la suite des recherches de Dieckoff, Kasahara, Szobolew et Opie, on avait attribué un rôle prédominant à la dégénérescence des îlots de Langerhans dans la pathogénie du diabète. Contre cette théorie (très séduisante cependant), nous avons, avec Amet, invoqué deux ordres d'arguments.

Beaucoup de cas de diabète ne nous ont montré aucune lésion langerhansienne : même dans les cas où l'on en a constaté, ces altérations étaient rarement électives, coexistaient avec d'autres lésions pancréatiques.

Inversement, nous avons examiné les îlots de Langerhans d'un grand nombre de sujets non diabétiques, et avons trouvé, chez eux, des altérations (dégénérescence hyaline, graisseuse; sclérose, etc.) aussi prononcées que chez les diabétiques. Nous avons constaté, de même, sur des pièces expérimentales (intoxication chronique par l'arsenic, le phosphore, etc.) des

lésions importantes des îlots, sans coexistence de diabète. Il semble donc résulter de nos recherches que les îlots représentent une des parties les plus vulnérables du pancréas, mais que leurs altérations n'ont pas une relation directe avec la production du diabète. Des constatations analo-

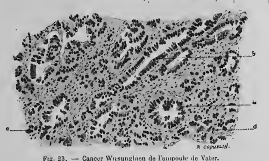


Fig. 23. — Cancer Wirsunghien de l'ampoule de Vater.
On voit toutes les transitions entre les cellules canaliculaires *a*, *b*, proliférées et tassées et les cellules néoplasiques *e*, *d*, atypiques et disséminées dans le tissu de sclérose.

gues ont été faites, depuis, de différents côtés et la théorie langerhansienne du diabète a perdu une grande partie de sa valeur.

Hypertrophie langerhansienne dans les cirrhoses alcooliques (91). — Au cours de recherches systématiques, poursuivies avec Amet, sur l'état des îlots de Langerhans dans les divers processus morbides, nous avons été frappés de leur hypertrophie dans certaines cirrhoses alcooliques du foie, tant hypertrophiques qu'atrophiques.

Tandis que les îlots habituels contiennent de 30 à 100 éléments cellulaires sur une coupe, on trouve, au cours de certaines cirrhoses, une moyenne de 300 à 450 éléments cellulaires par îlots ; dans un cas même, (cirrhose de Laënnec), certains îlots gigantesques contenaient jusqu'à 1.150 à 1.500 noyaux distincts.

Il y avait, d'ailleurs, habituellement hyperplasie du pancréas entier (ainsi qu'on l'observe parfois dans les cirrhoses) puisque les poids en étaient de 130 à 150 grammes. Cette hypertrophie du pancréas au cours des cirrhoses peut être rapprochée de l'hypertrophie du rein, et de l'hypertrophie splénique, qu'on observe dans les mêmes conditions.

CHAPITRE IV

RECHERCHES SUR LE PÉRITOINE ET LE SYSTÈME PORTE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

A. — Nous avons étudié, avec Cornil, le rôle, très important, de l'épiploon comme organe de protection, pour obturer les plaies viscérales, pour garantir contre les infections locales, pour balayer les corps étrangers. Ces recherches ont été confirmées et étendues, depuis, par une série d'auteurs.

B. — Nous avons étudié, d'autre part, la circulation porte, les actions qui s'exercent sur elle, ainsi que les variations de la tension portale.

C. — Nous avons enfin étudié cliniquement la tension des liquides d'ascite avec un procédé nouveau, les abcès sous-phréniques, le cancer en jante de l'attache mésentérique, etc.

A. — Rôle de défense du grand épiploon (23, 34, 41). — Au cours de nos recherches, avec Cornil, sur la réparation des séreuses et l'enkystement des corps étrangers introduits dans le péritoine, nous avons été conduits à préciser, pour la première fois, le rôle considérable que joue le grand épiploon dans la défense du péritoine et des organes abdominaux.

Vient-il à se produire, dans la séreuse, la moindre solution de continuité (perforation gastrique, intestinale, appendiculaire; plaie de la paroi, etc.) le grand épiploon s'applique immédiatement sur cette plaie, s'y enroule et y adhère avec force. Le grand épiploon constitue donc un remarquable obturateur automatique pour toutes les plaies péritonéales.

Vient-on à introduire un corps étranger : fibrine, éponge, ouate comme nous l'avons fait avec Cornil (ou perles de verre comme Heger l'a fait après nous), l'épiploon s'enroule autour de ces objets et finalement les énuclée ou les enkyste : tous les débris étrangers se trouvent ainsi collectés dans l'épiploon. On se rend, d'ailleurs, facilement compte de ce

mécanisme par simple introduction des doigts dans le péritoine : ceux-ci sont immédiatement englués par l'épiploon, comme par les tentacules d'une actinie, et ont quelque peine à se dégager.

Le rôle du grand épiploon dans la défense du péritoine est, à la fois, celui d'un obturateur automatique, d'un balai qui nettoie le péritoine et d'un organe tentaculaire qui saisit les corps étrangers, les microorganismes notamment, et en débarrasse la grande séreuse viscérale.

Il y a, de plus, une défense cellulaire importante par leucocytose, exsudation fibrineuse et prolifération endothéliale, qui aboutit à l'organisation d'une coque d'enkystement. Ainsi s'expliquent les lésions prédominantes de l'épiploon dans divers types d'infection péritonéale, et, notamment dans l'épiploïte tuberculeuse.

Ces recherches ont été, depuis, confirmées et étendues par Milian, Roger, Heger, Leplay, etc., et sont devenues classiques : Elles ont notamment montré la nécessité, pour les chirurgiens, de respecter autant que possible, au cours d'un acte opératoire, le remarquable agent de défense et de réparation que constitue l'épiploon normal.

Contractilité des vaisseaux mésentériques. Actions qui s'exercent sur eux. Persistance de cette contractilité sur les organes en survie. — Au cours de nos expériences de perfusion, nous avons suivi sur les organes en survie, les particularités de la circulation portale.

Nous avons notamment montré le remarquable système anastomotique des vaisseaux mésentéro-intestinaux qui fait que, même après ligature des troncs mésentériques, une circulation collatérale s'établit, sur plusieurs décimètres d'anse intestinale, par les vaisseaux de la paroi intestinale elle-même. Si l'on perfuse une anse avec du liquide de Locke sur l'animal vivant, après avoir lié toutes les anastomoses mésentériques, l'anse irriguée, d'abord décolorée, se colore bientôt en rouge, grâce aux anastomoses de la paroi elle-même : la seule manière d'éviter ce reflux est de lier en bloc le tube intestinal lui-même.

Nous avons constaté, d'autre part, la persistance, longtemps après la mort, de la contractilité des vaisseaux mésentériques. Sur un réseau circulatoire mésentérique, séparé du corps depuis 24 heures, puis irrigué artificiellement, l'addition au liquide de perfusion d'adrénaline ou d'une solution alcaline provoque un spasme vasculaire tel que la circulation est presque entièrement interrompue ; à un degré moindre, le

débit vasculaire est réduit considérablement. Inversement, nous avons constaté la persistance d'actions vasodilatatrices après addition de nitrites, d'aloès, de citrate de soude, de peptone, d'extraits intestinaux, etc. Sous ces influences, il se produit, du côté des vaisseaux mésentériques, une dilatation souvent extrême, telle que ceux-ci apparaissent énormes.

Cette vasodilatation intestinale n'est pas liée à une vasodilatation périphérique ou à un abaissement de la tension artérielle générale.

Sur un procédé pour déterminer la tension intrapéritonéale (175). — Nous avons eu recours, avec notre interne Baufle, pour mesurer les variations

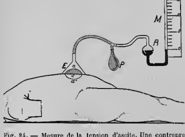


Fig. 24. — Mesure de la tension d'ascite. Une contrepression avec la poire *P*, lue au manomètre *RM*, doit ramener la petite saillie ombélicale de *a* en *a'*.

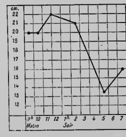


Fig. 25. — Baisse de la tension ascitique sous l'influence d'un purgatif (eau-de-vie allemande et sirop de nerprun).

de la tension intra-abdominale chez les cirrhotiques, à un procédé nouveau, très simple, qui ne nécessite pas de ponctions et peut être, par là même, répété souvent.

La petite saillie ombilicale, distendue par l'ascite et revêtue d'un tégument très mince, qu'on observe si souvent chez les ascitiques, est coiffée d'un entonnoir vaseliné, en communication avec un manomètre à eau et relié par un branchement latéral avec une poire permettant d'exercer une contrepression. La contrepression, nécessaire pour aplatir entièrement la saillie ombilicale, se lit sur le manomètre à eau et mesure exactement la tension du liquide d'ascite, le tégument ombilical servant d'ampoule enregistrice.

Nous avons étudié ainsi l'influence des diverses positions, des repas,

des purgatifs, les courbes de reproduction de l'ascite, etc., et obtenu sans traumatisme, et aussi souvent qu'il est utile, des mesures comparables à celles obtenues par ponction abdominale.

Des abcès sous-phréniques (94). — Dans une leçon faite à la Clinique de l'hôpital Saint-Antoine en 1906, nous avons réuni plusieurs observations d'abcès sous-phréniques, principalement d'origine hépatique. Dans un cas, il s'agissait d'une cholécystite suppurée, ayant donné lieu à une perforation vésiculaire sans calculs, point de départ d'un énorme abcès sous-phrénique droit, à type antéro-inférieur. Dans un autre cas, il s'agissait d'un homme atteint de cholélithiase avec angiocholécystite, ayant provoqué un abcès sous-phrénique à répétition, qui dut être opéré plusieurs fois chirurgicalement. Dans un autre cas, il s'agissait d'un kyste hydatique du foie, dont la brusque rupture donna lieu à un énorme abcès sous-phrénique droit.

A propos de ces observations, nous étudions la topographie des abcès sous-phréniques. Nous insistons sur le rôle conducteur et localisateur du ligament suspenseur du foie et du ligament coronaire : les abcès sous-phréniques droits proviennent, en effet, du pylore, de la vésicule, du lobe droit du foie ou de l'appendice; les abcès médians proviennent de la face antérieure de l'estomac ou du lobe gauche du foie; les abcès sous-phréniques gauches proviennent de la grosse tubérosité de l'estomac ou de la rate ; enfin les abcès postérieurs, phlegmons développés en arrière du péritoine dans le tissu rétrohépatique (comme dans un de nos cas), sont de provenance cæcale ou rénale.

Cancer en jante de l'attache mésentérique (167 et thèse Baufle, 1914). — Nous avons rapporté un cas de généralisation cancéreuse à toute l'attache mésentéro-intestinale, aboutissant à la constitution d'une véritable jante tout le long de l'attache du tube intestinal. Depuis, nous avons observé plusieurs cas analogues, rassemblés par Baufle dans sa thèse.

Nous avons fait une série d'expériences pour expliquer pareil mode de généralisation: les cellules cancéreuses, entraînées par le courant sanguin, se déposent en un point où la pression diminue et où le calibre se rétrécit : en ce point, elles trouvent des conditions nutritives remarquables et y cultivent avec électivité, développant ainsi une multitude de nodules qui finissent par se fusionner tout le long de l'attache mésentérique.

TROISIÈME PARTIE

TRAVAUX SUR LES SÉCRÉTIONS INTERNES, LA NUTRITION, ETC.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES SUR DIVERSES GLANDES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nous résumons plusieurs travaux relatifs à diverses glandes :

A. — **Glandes génitales**. — Nous avons étudié divers problèmes relatifs au rôle et au mécanisme de la menstruation, à la toxicité du sang des règles, aux caractères humoraux capables d'expliquer la périodicité de la menstruation et du rut, aux variations de composition du sang pendant les règles. Nous avons étudié, d'autre part, les manifestations de l'hyperactivité testiculaire (hyperorchidie), les fonctions hypophyso-génitales, etc.

B. — **Hypophyse**. — Nous avons étudié un cas d'acromegalie par tumeur hypophysaire avec gros diabète, un syndrome hypophyso-génital syphilitique. Nous avons étudié, d'autre part, divers effets des extraits hypophysaires.

C. — **Thyroïdes et parathyroïdes**. — Nous avons publié une observation de parathyroïdite tuberculeuse avec syndrome convulsif; nous avons étudié les lésions des thyroïdes et parathyroïdes dans le diabète, etc. ; un cas de cancer thyroïdien avec syndrome sympathique de Claude Bernard-Horner.

D. — **Surrénales**. — Nous avons publié une observation de cancer primitif des surrénales, une série de recherches sur l'adrénaline, sur les variations de son action vaso-constrictive, sur les lésions des surrénales dans le diabète, etc.

A. — Glandes génitales

Toxicité du sang menstruel. — Chez un grand nombre de femmes, la période menstruelle est caractérisée par une série de troubles d'allure toxique (élévation thermique, odeur spéciale de l'haleine, fatigue extrême, etc.), aussi avons-nous recherché la toxicité de l'urine et du sang avant et après les règles. Malgré les causes d'erreur afférentes aux méthodes de recherches, nous avons constaté une augmentation appréciable de toxicité du sérum au moment des règles. On peut attribuer un rôle antitoxique à la menstruation, corrélatif de l'élimination de produits toxiques par les menstrues.

Nos expériences ont été publiées dans une leçon de Charrin qui en a pris argument pour soutenir une théorie génitale et toxique de la chlorose.

Nous avons, d'autre part, interprété la périodicité des époques menstruelles et du rut par la charge progressive de l'organisme en produits humoraux susceptibles de provoquer une congestion intense des organes génitaux. Nous avons fait, à cet égard, des expériences de transfusion du sang de femelles en rut à femelles normales; mais nous n'avons obtenu qu'une fois la production d'une période de rut correspondante. Les phénomènes sont, en réalité, plus complexes. Nous avons étudié, d'autre part, sans résultats encore suffisants, l'emploi comme stimulant ovarien, du sang de jument prélevé en période de chaleur.

Variations du nombre des hématies, chez la femme, pendant la période menstruelle (133). — Au cours de recherches sur la régénération du sang après saignée, nous avons été amené, avec Mlle Deflandre, à étudier les variations quantitatives des hématies qui se produisent à la suite des saignées menstruelles.

Nous avons constaté (principalement chez les femmes à tendances anémiques) au début des règles, une baisse rapide des hématies, atteignant parfois le quart de la quantité totale des hématies (alors même que l'hémorragie n'avait pas eu une intensité ou une durée anormale). Cette baisse s'accentue progressivement dans les premiers jours. Après cessation des règles, il se produit, au contraire, une réascension progressive, aboutissant, après 8 à 10 jours en moyenne, au retour à l'état initial.

Chez certaines femmes, la diminution peut atteindre et même dépasser 1 million par mm^3 à chaque menstruation.

Le sang des règles est, d'ailleurs, loin d'être du sang pur: il est dilué par transsudation et le chiffre des hématies y est très réduit.

Pour expliquer cette baisse globulaire, on doit tenir compte à la fois, de la perte de sang, de la congestion pelvienne et viscérale, de l'hydratation du sang et, peut-être aussi, de processus d'hémolyse accompagnant parfois l'ensemble des accidents toxiques que nous avons décrits au cours de la menstruation.

L'état anémique de certaines femmes au moment de la période menstruelle explique certains phénomènes morbides fréquents, la tendance aux vertiges et aux syncopes, la moindre résistance aux infections: or il est à remarquer que cette anémie peut s'étendre, d'une menstruation à l'autre, presque sur le tiers de la vie d'une femme.

Il y a lieu, dans certains cas, de tenir le plus grand compte de cet état anémique et de diriger contre lui une thérapeutique suivie. Notre élève, Mlle Deflandre, dans sa thèse, a montré que l'ingestion de sérum hémopoïétique est susceptible, chez ces femmes, de relever rapidement le chiffre globulaire.

Les syndromes d'hyperorchidie (147). — Si l'insuffisance testiculaire provoque un syndrome bien connu (faciès eunuchoïde, allongement des extrémités, mue de la voix, etc.), l'hypersécrétion orchitique provoque, à son tour des troubles caractéristiques, que nous avons décrits avec notre interne Baufle. La notion d'hyperorchidie doit s'opposer à la notion, mieux connue, d'anorchidie. Elle se manifeste parfois avec des symptômes cliniques d'une intensité remarquable, soit accidentellement (crises paroxystiques), soit périodiquement, soit de façon continue dans certaines circonstances (puberté notamment).

Ce sont des périodes d'agitation et d'irritabilité, avec instabilité mentale, des bouffées délirantes avec impulsions brutales, un amaigrissement parfois considérable, des palpitations cardiaques, une hypercrinie gastrique qui rend compte d'une forme d'hyperchlorhydrie fréquente chez les jeunes gens; des troubles cutanés entraînant de l'acné et de la furonculose, etc.

B. — Hypophyse

Syndrome hypophyso-génital d'origine syphilitique (186). — Le sujet que nous avons présenté, avec notre interne Dumont, à la *Société Médicale* des hôpitaux, était atteint depuis 7 ans d'atrophie testiculaire avec syndrome

eunuchoïde très prononcé (impuissance totale, chute des poils, modifications du caractère et de la voix, adipose modérée, etc.). L'intérêt de ce cas réside surtout dans le fait que ce syndrome survint consécutivement à une lésion intracranienne, hypophysaire ou juxtahypophysaire ayant provoqué une double cécité qui céda rapidement au traitement antisyphitique.

L'examen radiographique montra, d'autre part, un léger épaississement des apophyses clinoïdes postérieures, un élargissement des sinus

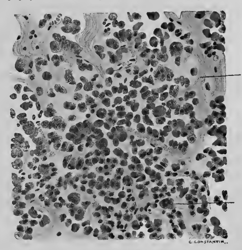


Fig. 26. — Tumeur hypophysaire avec prolifération des cellules acidophiles (acromégalie et diabète).

frontaux, maxillaires et sphénoïdaux, un épaississement des os du crâne.

Il est vraisemblable qu'une lésion syphilitique de voisinage a provoqué l'atrophie hypophysaire et, consécutivement, l'atrophie testiculaire avec syndrome eunuchoïde qui, actuellement, domine la scène morbide.

Fait remarquable, l'injection d'extrait hypophysaire a modifié l'impuissance et ramené le retour d'érections, et même d'éjaculations, qui manquaient entièrement depuis 7 ans ; cependant le testicule est resté atrophié.

Il s'agit en somme d'un syndrome hypophyso-génital à précession

hypophysaire, à prédominance génitale actuelle, due probablement à une atrophie hypophysaire d'origine syphilitique.

Tumeur hypophysaire : acromégalie et diabète (194). — Nous avons publié, avec Rathery et Dumont, l'observation et l'autopsie d'une acromégalique tout à fait caractérisée, qui était, en même temps, une grande diabétique.

Nous avons étudié histologiquement la tumeur de l'hypophyse trouvée à l'autopsie : celle-ci (fig. 26) était formée d'un stroma conjonctif limitant de petites alvéoles irrégulières communiquant entre elles : les cellules, cubiques ou polyédriques, à noyau très basophile, à protoplasme volumineux, homogène et très acidophile, rappellent entièrement les cellules éosinophiles de la glande normale.

C. — Thyroïdes et parathyroïdes

Parathyroïdite tuberculeuse (89). — Le cas clinique que nous avons rapporté avec Delion était relatif à une femme atteinte de tuberculose pulmonaire très avancée et qui fut atteinte de somnolence, puis brusquement de crises convulsives subintrantes, à caractère protéiforme, à la fois tétaniques, athétosiques et choréiques, ayant duré huit heures, jusqu'à la mort.

A l'autopsie, on constata des lésions très importantes des parathyroïdes, notamment la caséification complète de l'une d'elles.

Peut-être s'agissait-il d'une tétanie d'origine parathyroïdienne. C'est, en tous cas, le premier exemple de lésion spontanée, bien définie, des parathyroïdes.

Etat des thyroïdes et des parathyroïdes dans le diabète. — Ce travail est analysé plus loin.

Cancer de la thyroïde et syndrome de Claude Bernard-Horner (214). — Nous avons relaté, avec Chauvet, l'observation d'un homme atteint de néoplasme thyroïdien, avec déviation de la trachée et de l'œsophage. On observait, chez ce sujet, un syndrome de paralysie du sympathique cervical, caractérisé par une diminution de l'ouverture de l'œil, une dilatation pupillaire, etc. Ce syndrome, au cours d'une hyperthyroïdie, est à opposer à l'exophtalmie habituelle des basedowiens par excitation du sympathique cervical.

CHAPITRE II

OBÉSITÉ; ADIPOSES LOCALES ET STÉATOSES VISCÉRALES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nous avons été amené, par nos recherches sur la surcharge et la dégénérescence graisseuse, sur la fonction adipopexique du foie et sur diverses intoxications, à étudier le problème pathogénique, si complexe, de l'*obésité*, parallèlement à celui des *adiposes locales* et des *stéatoses viscérales*. L'obésité avait été fort peu étudiée, jusqu'à ce travail, quant à ses causes pathogènes.

A. — Nous avons individualisé certains types pathogéniques d'***obésité*** dont on n'avait pas, antérieurement, une conception nette. Nous avons insisté, notamment, sur diverses ***obésités toxiques*** et ***infectieuses***, dont les plus fréquentes sont les obésités alcooliques et tuberculeuses et que nous avons pu reproduire expérimentalement avec Amet. Nous avons repris, d'autre part, l'étude de certaines ***obésités endocriniennes***, notamment des obésités génitales, thyroïdiennes, hypophysaires, etc.

Depuis notre travail, ces données sont devenues le point de départ de classifications nouvelles de l'obésité.

B. — La même pathogénie toxi-infectieuse a été étendue, expérimentalement et cliniquement, à divers types d'***adiposes locales*** (notamment aux péri-viscérites sclérolipomateuses, et aux ***stéatoses viscérales***, si souvent d'origine infectieuse (tuberculeuse notamment) ou toxique (stéatose alcoolique, phosphorée, etc.).

C. — Nous avons, d'autre part, attribué à ces surcharges graisseuses et lipoïdiques une ***signification de défense antitoxique*** par fixation de certains poisons lipaffines. Il est, en effet, remarquable que la plupart des poisons stéatosants rentrent dans cette catégorie et se fixent ou se dissolvent dans les graisses (phosphore, alcool, poisons tuberculeux, etc.). Nous avons, expérimentalement, avec M[lle] Deflandre, montré la fixation de ces poisons dans les graisses de foie stéatosé et inversement, la stéatose provoquée autour des graisses toxiques lipaffines injectées. Nous avons

montré, d'autre part, la diminution de la toxicité des corps lipaffines en solution huileuse. Nous avons, récemment, appliqué ces données au camphre, avec Mme Caïris. Avec M. Coirre nous avons montré, d'autre part, l'affinité physiologique du brome, médicament nervin, pour les lipoïdes cérébraux.

Cette théorie sur le rôle anti-toxique des graisses et des lipoïdes a été, elle aussi, reprise et développée considérablement depuis nos recherches de 1904 (qui, elles-mêmes, se rattachent aux recherches d'Overton et de Hans Meyer sur le rôle des lipoïdes dans l'action des anesthésiques).

L'obésité et les surcharges adipeuses locales ou viscérales apparaissent ainsi comme le résultat, souvent juxtaposé, d'un trouble nutritif, d'un trouble glandulaire et d'un trouble toxique. Si, parfois, elles ont une signification défensive, en raison de la fixation de poisons lipaffines, parfois aussi cette réaction défensive dépasse le but et devient, à elle seule, l'origine de troubles morbides.

Sur l'obésité toxique (84, 92, 93). — On sait qu'une même substance, toxique ou médicamenteuse, provoque généralement des effets physiologiques inverses suivant la dose : telle substance qui, à petite dose ou au début, provoque une stimulation fonctionnelle, produit, à doses plus fortes ou plus prolongées, un déficit ou une paralysie. Cette loi générale nous paraît applicable aux actions toxiques exercées sur la nutrition : à petites doses, diverses substances toxiques déterminent une stimulation et une augmentation de poids, qui, à doses plus fortes ou plus prolongées, provoquent une dénutrition plus ou moins rapide.

Nous avons pu, avec Amet, mettre en évidence la généralité de cette double action pour une série de substances toxiques, qui, à doses minimes, nous ont donné des augmentations de poids si considérables que l'animal doublait parfois de poids en quelques mois.

Dans une de nos expériences, avec l'*arsenic* par exemple, l'animal, un cobaye adulte de 450 gr., antérieurement en équilibre de poids, arriva à peser 640 gr. après un mois, 780 gr. après deux mois, 840 gr. après trois mois, 900 gr. après quatre mois, 975 gr. après 5 mois, 1010 gr. après six mois : cet animal doubla donc de poids en quatre mois et atteignit un volume tout à fait anormal, sans qu'aucune modification ait été apportée à son régime alimentaire.

Avec le *phosphore*, un cobaye adulte de 440 gr. parvint à 610 gr. après

un mois, à 700 gr. après deux mois, à 800 gr. après trois mois, ayant presque doublé de poids en trois mois.

Avec le *plomb*, on obtient aussi des augmentations de poids qui contrastent avec la cachexie habituellement observée à des doses plus fortes : un cobaye de 450 gr. pesait 900 gr. après sept mois, ayant ainsi doublé son poids.

Avec l'*alcool* à petites doses, le poids augmente beaucoup, tandis qu'il diminue avec l'alcool à dose plus forte : par exemple, un cobaye de 525 gr. pesait 830 gr. après trois mois ; un autre de 580 gr. pesait 870 gr. après trois mois. Ces faits sont à rapprocher de l'obésité, si fréquente, des alcooliques intoxiqués lentement, des marchands de vin notamment.

Avec la *strychnine*, avec la *morphine*, avec diverses *toxines*, nous avons obtenu, de même, des augmentations de poids considérables. Nous avons relaté l'histoire d'un lapin qui, après une série d'injections, très minimes, de toxine diphtérique, avait atteint 8 kilos, poids si considérable qu'il fut question de l'envoyer au Concours agricole.

Ces faits expérimentaux ont appelé notre attention sur toute une variété d'obésités toxiques, observées en clinique : sur l'obésité alcoolique des marchands de vins, sur l'obésité arsenicale, sur certaines obésités post-infectieuses, tuberculeuses, post-typhiques, etc.

Signification défensive et antitoxique des surcharges graisseuses pathologiques (77, 92, 215, 216). — Dans la plupart des cas pathologiques de foie gras, nous avons constaté qu'il s'agit plutôt de surcharge graisseuse que de dégénérescence, ainsi que le montrent la nature des graisses retenues, le mécanisme de leur fixation par les cellules de Kupfer, et le peu d'altération des cellules en transformation graisseuse.

Nous nous sommes demandé, avec Mlle Deflandre, si cette surcharge graisseuse n'a pas la signification d'un processus de défense.

Nous avons, notamment, réalisé l'expérience suivante : des cobayes ayant été nourris huit jours avec du beurre, on leur fait ingérer une dose une fois et demi mortelle d'alcool : tous les animaux à surcharge graisseuse survivent, alors que les témoins meurent avec une hypothermie progressive.

De même, avec Mme Caïris, nous avons montré que le camphre en solution huileuse est moins toxique qu'en nature et surtout en solution hydro-alcoolique.

Nous avons émis, en 1904, l'hypothèse que la surcharge graisseuse du foie a, peut-être, un rôle de fixation vis-à-vis des poisons solubles dans les graisses. De fait, ce sont surtout les poisons lipaffines qui provoquent la stéatose des organes (alcool, iode, phosphore, poisons tuberculeux, etc.).

Nous avons vérifié le fait pour beaucoup de substances, solubles dans les graisses qui, par injection locale provoquent une stéatose locale (iodoforme, eucalyptol, camphre, etc.). Nous avons constaté d'autre part qu'après intoxication phosphorée, le foie, en dégénérescence graisseuse, a l'odeur et la phosphorescence caractéristiques de la présence de ce poison au niveau des graisses dont il a provoqué la production dans le foie.

L'obésité, les adiposes locales et les stéatoses viscérales tuberculeuses (107). — Si, dans la majorité des cas, la tuberculose est caractérisée par un amaigrissement et une dénutrition progressifs, elle peut, dans certaines circonstances, s'accompagner d'une augmentation anormale de poids et aboutir à la constitution d'une véritable obésité. De cette *obésité tuberculeuse*, on peut rapprocher les *adiposes locales tuberculeuses* développées autour d'un foyer bacillaire. On peut également en rapprocher les *stéatoses viscérales tuberculeuses*, que l'on observe si souvent au niveau des différents organes.

a) ***Obésité tuberculeuse.*** — On a insisté, à diverses reprises, sur un type clinique particulier de tuberculeux florides ou gras ; mais on n'avait pas donné d'importance, jusqu'à notre travail, à l'obésité tuberculeuse.

Nous en rapportons divers exemples cliniques, dans lesquels une véritable obésité s'est développée nettement sous l'influence d'une tuberculose torpide. Dans un de nos cas, l'obésité avait débuté peu après une hémoptysie et avait atteint 120 kilos. Dans un autre, l'évolution torpide de la tuberculose s'était accompagnée d'augmentations mensuelles pouvant atteindre de 10 à 15 kilos.

Si, fréquemment, cette adipose excessive peut être rattachée à une suralimentation thérapeutique, parfois aussi à l'alcoolisme concomitant, il semble, par contre, que, dans certains cas, le régime restant le même, il y ait lieu d'incriminer la tuberculose elle-même.

Le pronostic de l'obésité tuberculeuse n'est, d'ailleurs, pas toujours très brillant et parfois ces sujets, malgré leur embonpoint, présentent une évolution rapide de leurs lésions bacillaires.

Expérimentalement, nous avons obtenu des faits analogues. Nous

avons vu, avec Delion, des cobayes, inoculés avec des tuberculoses atténuées, augmenter, en un mois, de plusieurs centaines de grammes et présenter, à l'autopsie, des organes surchargés de graisse, notamment le foie, le mésentère, l'épiploon et les masses périganglionnaires.

b) Adiposes locales tuberculeuses. — Des adiposes tuberculeuses peuvent être localisées autour d'un foyer qu'elles enkystent : tels sont divers cas de *péri-viscérite scléro-lipomateuse*, et, notamment de périnéphrite, de péri-appendicite, de péricardite, de péri-adénite scléro-lipomateuses. Au niveau des articulations, il semble que les lipomes arborescents, les lipomes articulaires soient d'origine tuberculeuse. Certains lipomes sous-cutanés sont aussi, semble-t-il, tuberculeux. Depuis notre travail, Poncet a insisté sur ce point et a donné à certains lipomes une origine tuberculeuse.

c) Stéatoses viscérales tuberculeuses. — On peut rapprocher des adiposes précédentes les stéatoses de certains parenchymes.

Le foie des tuberculeux, notamment, est généralement gros, lisse et gras, avec une infiltration graisseuse souvent très considérable. La tuberculose et l'alcoolisme sont, sans conteste, les deux facteurs habituels de la stéatose du foie. Expérimentalement, nous avons examiné des foies de cobayes tuberculeux extrêmement gras, dans certains cas notamment où il y avait eu augmentation générale de poids.

Au niveau du pancréas, on observe fréquemment la transformation graisseuse, lobule à lobule, de la glande chez les tuberculeux. De même, expérimentalement nous avons produit des scléro-lipomatoses pancréatiques tuberculeuses.

Obésité, adiposes locales, stéatoses viscérales s'observent donc également dans la tuberculose et relèvent d'une même pathogénie. Ce sont là des cas particuliers d'*adiposes toxi-infectieuses et toxiques*, telles que nous les avons décrites en 1904.

Or, de même que beaucoup de poisons stéatosants sont solubles dans les graisses, de même les poisons tuberculeux sont, en partie, de la nature des cires, facilement extraits par l'éther ou le chloroforme et solubles dans les graisses.

Peut-être ces stéatoses, locales ou viscérales, ont-elles un rôle de fixation vis à vis des poisons tuberculeux. En tous cas, leur relation clinique et expérimentale avec la tuberculose semble, actuellement, établie.

Sur divers types pathogéniques d'obésité (92, 93) — Dans plusieurs leçons,

faites à la Clinique médicale de Saint-Antoine en 1906, nous avons étudié la pathogénie de l'obésité, suivant une conception nouvelle de ce syndrome nutritif résultant de nos recherches expérimentales.

Nous établissons, d'abord, sous quelles formes s'accumulent les substances de réserve permettant à l'organisme de régulariser sa nutrition. Les réserves graisseuses étant les moins encombrantes et les plus faciles à emmagasiner sous un faible volume pour une même quantité d'énergie, l'exagération des réserves produit surtout de l'adipose.

La répartition des réserves graisseuses se fait en diverses régions électives, qui constituent les sièges de début de l'adipose. Nous étudions, cliniquement, ces régions, qui correspondent aux « maniements », bien connus des éleveurs, comme signes précoces d'engraissement.

L'augmentation des réserves nutritives se produit par surabondance nutritive ou par restriction des dépenses. Elle a pour but de parer aux longs jeûnes (oiseaux migrateurs, animaux hibernants), aux métamorphoses évolutives (enfance, puberté), ou régressives (ménopause); à la reproduction (réserves nutritives pour la mère et l'embryon : principalement par surcharge de graisse au niveau du foie, ainsi que nous l'avons montré dans la série animale, avec Mlle Deflandre). Les processus infectieux ou toxiques provoquent, de même, pour la défense de l'organisme attaqué, une accumulation de réserves.

Ces diverses causes physiologiques, en s'exagérant, provoquent différents types pathogéniques d'obésité.

a) **Obésité héréditaire et familiale.** — Un premier type pathogénique est l'*obésité héréditaire et familiale*, telle que nous la montrent, expérimentalement, la sélection et le perfectionnement de races d'élevage propres à l'engraissement. Cliniquement, on l'observe chez certains peuples où l'obésité est recherchée par sélection (jeunes filles juives de Tunis), dans certains milieux familiaux et héréditaires de sédentaires, de gros mangeurs, de gourmands, qui transmettent à leurs descendants une prédisposition spéciale à l'adipose. L'obésité héréditaire est à tel point indépendante de l'alimentation qu'elle se produit même, parfois, pendant la vie intra-utérine, indiquant une aptitude spéciale des tissus.

b) **Obésité alimentaire.** — Expérimentalement, elle est reproduite par les pratiques zootechniques de l'engraissement, favorisée par le gavage, par l'immobilisation, etc.

Elle raccourcit d'abord le développement et la croissance (forçage), mais, ultérieurement, le compromet.

Cliniquement, l'obésité alimentaire comprend l'obésité, très fréquente, des gros mangeurs et se combine souvent aux autres causes (héréditaires notamment), d'obésité. Si cette cause est souvent prédominante dans certains milieux, elle n'est cependant pas la seule, ainsi qu'on le croit trop volontiers. On voit fréquemment, par exemple, de gros mangeurs rester maigres ou, inversement, de petits mangeurs devenir obèses.

c) **Obésité glandulaire.** — Un autre type clinique important est l'*obésité* glandulaire ou endocrinienne. Diverses glandes vasculaires sanguines dirigent, en effet, la nutrition, et commandent, par là même, l'utilisation ou l'accumulation des réserves nutritives.

L'obésité génitale est, parmi les obésités glandulaires, une des plus évidentes. Expérimentalement, on sait l'influence de la castration sur l'engraissement et l'adipose des animaux domestiques (bœuf, chapon, etc.).

Cliniquement, la castration, chirurgicale ou morbide, la ménopause provoquent une tendance considérable à l'engraissement : la gestation et l'allaitement provoquent, d'autre part, une accumulation de réserves graisseuses dont nous avons montré l'utilité pour l'embryon. Nos recherches sur l'obésité génitale ont fait l'objet de la thèse de Berkowitch.

L'obésité thyroïdienne (connexe parfois du myxœdème) est bien établie, de même que l'influence thérapeutique inverse des extraits thyroïdiens. Nous en signalons plusieurs cas, associés à d'autres phénomènes thyroïdiens, au rhumatisme chronique, à de l'alopécie, etc.

L'obésité hypophysaire est, elle aussi, connue et donne lieu, parfois, à des syndromes mixtes, adiposo-génitaux. Nous en avons signalé un exemple consécutif à une tumeur syphilitique juxtahypophysaire avec coexistence d'un syndrome d'atrophie génitale.

Il en est ainsi pour la plupart des glandes à sécrétions internes, surrénales, etc., qui ont, sur la nutrition, une influence évidente.

d) **Obésité toxique.** — L'obésité toxique peut résulter d'une série d'intoxications. L'une des plus nettes, que nous avons étudiée expérimentalement avec Amet, est *l'obésité alcoolique*, pour laquelle nous avons donné un grand nombre de courbes de poids : les animaux arrivent parfois à doubler de poids en quatre ou cinq mois. Cliniquement, l'obésité alcoolique est, peut-être, la plus fréquemment observée dans la classe

ouvrière, à l'hôpital (tandis que celle des gros mangeurs est la plus fréquente en ville): elle sévit surtout chez les marchands de vin, les cochers, en un mot chez les petits alcooliques sédentaires. Elle s'accompagne généralement d'hépatite graisseuse et aggrave habituellement tous les processus morbides (pneumonie, érysipèle, tuberculose, etc.).

Parmi les autres obésités toxiques, signalons les obésités *arsenicales*, *phosphorées*, *saturnines*, *mercurielles*, etc., dont nous avons donné plusieurs courbes et cité divers exemples cliniques.

e) ***Obésité infectieuse***. — L'obésité infectieuse a été réalisée, dans nos expériences, par injection de cultures peu virulentes ou de toxines : par exemple, un lapin de l'hôpital Trousseau avait fini par peser 8 kilogrammes après une série d'injections de toxine diphtérique. De même, certains cobayes tuberculisés à faible dose, que nous avons suivis avec Delion, avaient augmenté de plusieurs centaines de grammes et leurs organes étaient infiltrés de graisse.

Cliniquement, l'obésité infectieuse s'observe souvent après une fièvre typhoïde, après une infection locale (périnéphrite dans un de nos cas, périannexite, appendicite, etc.). A ce groupe se rattachent les obésités tuberculeuses étudiées plus haut.

f) ***Théorie générale de l'obésité***. — L'obésité est donc liée à une accumulation anormale de substances nutritives de réserves. Le mécanisme en est, soit un excès de recettes alimentaires, soit une diminution de dépenses énergétiques; les glandes vasculaires sanguines, régulatrices des échanges, y ont un rôle capital, de même que l'aptitude héréditaire des tissus.

Les causes pathogènes de l'obésité peuvent être, soit des altérations des glandes à sécrétion interne, soit des intoxications (endogènes ou exogènes), soit des toxi-infections, qui troublent la nutrition, peut-être par leur action sur les divers tissus, peut-être par une action plus précise sur les diverses glandes endocrines qui règlent la nutrition.

L'obésité et les stéatoses locales constituent, pour une large part, un acte utile (accumulation de réserves; défense antitoxique vis-à-vis des poisons lipaffines, etc.). Mais l'exagération même du processus le transforme en un phénomène morbide.

Depuis la publication de ces recherches, un grand nombre de travaux les ont confirmées et vulgarisées.

CHAPITRE II

DIABÈTE ET GLANDES ENDOCRINES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nous avons abordé, à diverses reprises, la question, si difficile, du diabète et de ses rapports avec les glandes endocrines (pancréas, foie, thyroïde, surrénales, hypophyse, etc).

A. — Dans nos recherches sur le *pancréas,* nous avons étudié la question du diabète pancréatique. Expérimentalement, nous avons obtenu, plusieurs fois, un diabète par infection ascendante ou par tuberculose du pancréas ; par contre nous avons insisté à maintes reprises sur l'absence habituelle de glycosurie, même après altérations considérables de la glande.

Cliniquement, nous avons décrit des formes nouvelles de diabète infectieux par angio-pancréatite, par sclérose pancréatique tuberculeuse, etc.

B. — Dans nos recherches sur le *foie,* nous avons, avec M. Gilbert, étudié l'influence du foie sur le coefficient d'utilisation des sucres et sur la capacité hydrocarbonée. Nous avons contribué, à la description des diabètes par anhépatie et par hyperhépatie. Nous avons enfin montré l'action des extraits hépatiques sur la glycosurie dans les diverses variétés de diabète, ainsi que l'opodiagnostic qui en résulte.

C. — Enfin, avec M. Rathery, nous avons étudié méthodiquement les altérations diffuses des diverses *glandes endocrines,* des thyroïdes, des parathyroïdes, des surrénales, de l'hypophyse chez les diabétiques, altérations qui montrent l'atteinte simultanée des diverses glandes régulatrices de la nutrition.

Pancréas et diabète (1, 27, 132). — Les rapports du diabète avec le pancréas ont fait l'objet de nos premiers travaux et nous y sommes revenu à maintes reprises.

Nous avons expérimentalement provoqué, par altérations toxi-infectieuses du pancréas, soit des glycosuries passagères, soit même (exceptionnellement, il est vrai) des diabètes permanents, qui nous ont permis de décrire, pour la première fois et dès 1894, avec Charrin, un *diabète infectieux* d'origine pancréatique.

Depuis, nous avons développé, à diverses reprises, la notion d'infection pancréatique ascendante comme cause pathogène du diabète et en avons donné maints exemples expérimentaux et cliniques : cette conception a été appuyée, depuis par les travaux de MM. Gilbert et Lereboullet, sur les angio-pancréatites diabétigènes.

Nous nous sommes élevé contre la théorie, beaucoup trop exclusive selon nous, qui était alors en vogue depuis Lancereaux, Mehring, Minkowski,

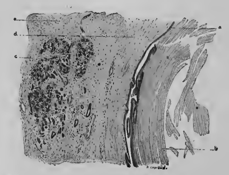


Fig. 27. — Diabète pancréatique. Canal *a* revêtu de son épithélium et tapissé de couches pancréatiques amorphes de substance hyaline *b* : La glande n'est plus représentée que par quelques acini *f*, perdus dans la sclérose *d*.

du diabète toujours et exclusivement pancréatique : nous avons montré que le plus souvent, les altérations graves du pancréas ne s'accompagnent pas de glycosurie, tandis qu'inversement, dans beaucoup de diabètes graves, il n'y a pas d'altérations pancréatiques prédominantes.

Il nous était, en effet, maintes fois apparu, expérimentalement et cliniquement, que le diabète pancréatique expérimental ne correspond pas au diabète humain. Aux autopsies de diabétiques on ne trouve, le plus souvent, que des lésions pancréatiques minimes, alors, qu'inversement les cas de pancréatite hémorragique ou suppurée, avec déchéance très étendue de la glande, ne sont pas accompagnés de glycosurie. Expérimentalement, chez le chien, l'extirpation presque totale de la glande est nécessaire pour provoquer un diabète, généralement, modéré comme taux de glycosurie, mais grave et rapide comme évolution.

Ces remarques, formulées dès 1898, bien qu'en désaccord avec l'opinion courante, ont fait, depuis, l'objet de nombreux travaux confirmatifs.

Nous nous sommes élevé d'autre part contre la théorie du diabète langerhansien. Avec Amet, nous avons montré que les lésions des îlots se rencontrent en dehors de tout diabète, aux autopsies de tuberculeux notamment, tandis qu'inversement elles peuvent manquer aux autopsies de diabétiques. Ici encore, l'opinion contre laquelle nous nous sommes élevé s'est modifiée et les critiques que nous avions émises ont eu finalement gain de cause.

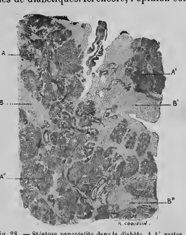


Fig 28. — Stéatose pancréatite dans le diabète. A A', restes de parenchyme pancréatique infiltré de graisse. B B', masse adipeuse remplaçant la majeure partie des lobules pancréatiques.

Foie et diabète (14, 15, 20, 62). — Avec notre maître Gilbert, nous nous sommes occupés des rapports du diabète avec les altérations du foie.

Nous avons étudié, expérimentalement et cliniquement, la glycosurie alimentaire comme signe d'insuffisance hépatique et insisté sur sa valeur. Nous avons montré, expérimentalement, les influences qui agissent pour diminuer le coefficient d'utilisation du glycose chez les diabétiques (bicarbonate de soude, extraits hépatiques, etc.) et la rétention, par le foie, des hydrates de carbone absorbés (page 120).

Nous avons, après le Pr Gilbert, opposé deux modes de participation du foie au processus diabétique.

1° Dans le *diabète avec hypohépatie*, la glycosurie se produit par le mécanisme même de la glycosurie alimentaire (défaut de rétention et d'emmagasinement des réserves hydro-carbonées) : aussi la glycosurie, toujours peu considérable, est-elle subordonnée à l'alimentation et varie-t-elle, quotidiennement et horairement, avec elle. On observe, en pareil cas, les autres signes d'insuffisance hépatique, l'hypoazoturie notamment.

2° Dans le *diabète avec hyperhépatie*, au contraire, le foie est gros, hyperfonctionne et intervient dans la production d'un excédent de sucre par transformation des autres aliments. La glycosurie est parfois très intense et ne subit pas, comme dans la forme précédente, des influences alimentaires aussi nettes. Il y a, d'autre part, d'autres signes d'hyperfonctionnement hépatique (notamment de l'hyperazoturie).

Nous avons montré, avec M. Gilbert, que l'action des extraits d'organes est essentiellement différente dans les deux cas. L'opothérapie hépatique, notamment, améliore les diabètes avec hypohépatie, tandis qu'elle

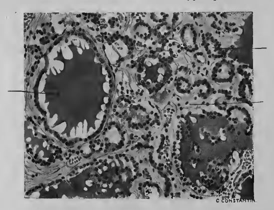


Fig. 29. — Thyroïde en prolifération hyperplasique dans le diabète

accentue plutôt les diabètes avec hyperhépatie. L'inverse est vrai pour l'opothérapie pancréatique. D'où une véritable épreuve d'*opodiagnostic*, renseignant sur l'état du foie. Nous reviendrons plus en détail sur l'action de l'opothérapie hépatique et pancréatique dans le diabète.

Glande thyroïde et diabète (185). — Nous avons, avec Rathery, étudié systématiquement *l'état des thyroïdes et des parathyroïdes dans le diabète*. Si l'on a, depuis longtemps, attiré l'attention sur la fréquence de la glycosurie chez les sujets atteints d'affections thyroïdiennes (basedowisme notamment), les altérations thyroïdiennes des diabétiques avaient été

rarement recherchées. Nous avons étudié, avec Rathery, la glande thyroïde de quatre diabétiques, morts dans notre service avec des types cliniques très différents (tuberculose, coma diabétique, diabète aigu, etc.). Nous avons trouvé, à côté de lésions parfois assez étendues de *sclérose*, des modifications prédominantes d'*hyperplasie thyroïdienne*, avec proliférations épithéliales, qui, en certains endroits, occupent toute la cavité des vésicules. En d'autres endroits, les cellules épithéliales desquament en grande quantité, à l'intérieur des vésicules remplies de substance colloïde. Enfin, par ailleurs, elles se disposent en boyaux pleins à quatre ou cinq assises de cellules entre les travées scléreuses.

Cette hyperplasie thyroïdienne est, vraisemblablement, déterminée par le diabète, plutôt qu'elle ne le détermine. Peut-être s'agit-il là d'une réaction secondaire de défense destinée à compenser les glandes déficientes ou à augmenter, grâce à la sécrétion thyroïdienne, les combustions insuffisantes des diabétiques. Nous avons, depuis, constaté la même hyperplasie thyroïdienne chez d'autres diabétiques, avec des altérations connexes des parathyroïdes, de l'hypophyse et des surrénales.

Hypophyse et diabète (194). — Nous avons étudié systématiquement, avec Rathery et Dumont, l'état de la glande hypophysaire des diabétiques morts dans notre service : cette glande nous a paru, souvent, présenter des altérations appréciables; le travail en question est encore inédit.

Nous avons publié, d'autre part, l'observation et l'examen histologique d'un cas *d'acromégalie avec diabète et tumeur hypophysaire :*

Il s'agissait d'une acromégalique, avec nez, pommettes et maxillaire inférieur saillants, avec grosses extrémités, avec cyphose, dont le corps thyroïde était hypertrophié et qui éliminait près de 300 gr. de sucre par 24 heures. A l'autopsie, l'hypophyse fut trouvée énorme (14 gr.), avec prolifération néoplasique des cellules acidophiles. Le corps thyroïde, hypertrophié, scléreux, présentait des signes d'hyperplasie; les parathyroïdes étaient hyperplasiées; les capsules surrénales étaient scléreuses et hémorragiques.

La plupart des glandes vasculaires sanguines sont donc touchées, ce qui indique la complexité de tous les problèmes relatifs au diabète dans ses rapports avec les glandes endocrines.

CHAPITRE III

INTOXICATIONS. — MALADIES PROFESSIONNELLES, ETC.

De la fixation des substances solubles au niveau des organes lésés (4). — Nous avons avec Charrin, en 1894, étudié expérimentalement la fixation de certaines substances toxiques au niveau des organes préalablement lésés. Si l'on intoxique par le plomb un animal chez qui on a déterminé une lésion par section musculaire ou nerveuse, par formation d'abcès, de tubercules ou de toute autre cause infectieuse, on constate que ce métal se localise d'une façon prédominante au siège de la lésion.

L'explication de ce fait est probablement multiple. La fixation se produit, en partie, à l'état soluble, grâce à l'intensité de la circulation lymphatique. Mais il est probable qu'un rôle important doit être attribué au transport du plomb par les leucocytes jusqu'au niveau de la lésion : nous avons en effet constaté, depuis, que, le plomb se trouve en quantité prédominante dans la couche leucocytaire du sang centrifugé.

La localisation expérimentale des substances toxiques au niveau des lésions explique un grand nombre de phénomènes, pathologiques ou thérapeutiques : goutte traumatique par localisation des urates au niveau d'une jointure traumatisée ; localisation de la tuberculine avec réaction intense au niveau des tubercules ; localisation des médicaments absorbés au niveau des lésions qu'il s'agit d'atteindre, etc.

Syndrome hémorragique urémique (181). — Avec Rathery et Dumont, nous avons publié l'observation d'un urémique de 21 ans, ayant une anémie extrême, des maux de tête violents, des vomissements, des troubles de la vue, des œdèmes généralisés, de grosses quantités d'albumine (3 gr. par litre), une azotémie de 3 gr. 41 par litre : chez cet urémique, apparut un véritable syndrome hémorragique continu, caractérisé par des épistaxis à répétition, des gingivorragies, un saignement interminable au niveau d'une plaie du pied ; le sang coagulait cependant normalement.

Un autre cas, relaté par nous, était celui d'une femme, ayant présenté du purpura généralisé, des taches ecchymotiques de la sclérotique, des hémorragies gingivales, etc.

Enfin nous avons également observé deux autres cas récents de syndromes hémorragiques urémiques (mais avec troubles de la coagulation du sang). Des observations analogues ont été citées par Claisse et Thibault, par Achard et Saint Girons, etc. Ces divers exemples montrent la fréquence des syndromes hémorragiques urémiques et l'inconstance des troubles de la coagulation du sang en pareil cas.

Anurie mercurielle de six jours et demi. Guérison (164). — Nous avons observé, avec Lucas, après tentative de suicide par absorption d'une dose énorme (en partie rejetée) de cyanure de mercure, une anurie complète, ayant persisté, depuis le moment de l'accident, pendant 6 jours et demi : alors survint une crise urinaire de 3 litres par jour ; les premières urines étaient albumineuses, mais les autres n'avaient même pas de traces d'albumine. Il est probable qu'un simple bouchon épithélio-albumineux avait provoqué l'anurie, le rein restant sain en arrière. Fait remarquable, des accidents graves d'urémie nerveuse, puis d'urémie respiratoire, éclatèrent le 14e jour, alors que la dépuration urinaire était déjà rétablie depuis près d'une semaine. Enfin des accidents hémorragiques graves survinrent plus tardivement encore, au niveau d'escarres gingivales et intestinales. La guérison à longue échéance fut complète.

Sur un cas de paralysie saturnine d'origine hystérique (68). — Nous avons rapporté, avec Lamouroux, l'observation d'un saturnin, atteint de coliques de plomb, qui fut pris brusquement de paralysie de type antibrachial, associée bientôt à une paralysie de type brachial supérieur. Le fait que cette paralysie débuta bruyamment, s'accompagna d'hémianesthésie sensitivo-sensorielle et survint très peu de temps après l'interrogatoire du malade et la description, au pied de son lit, des différents types de paralysie saturnine, permet d'interpréter ces phénomènes comme d'ordre psychique, par suggestion médicale involontaire.

La diminution du saturnisme dans les hôpitaux de Paris (140). — Nous avons montré, dans cet article antérieur à l'application de la loi sur la céruse, que les progrès techniques de fabrication et aussi les progrès individuels de l'hygiène corporelle avaient suffi, avant toute réglementation, à faire diminuer, dans des proportions énormes, les cas de saturnisme et à supprimer presque entièrement les accidents graves.

Le coup de pression (104). — Dans une leçon à la Clinique de Saint-Antoine, en 1906, nous avons étudié, à propos d'un malade atteint d'hémiplégie dans les caissons du Métropolitain, les accidents dus à l'air comprimé.

Nous étudions, successivement, les accidents de la phase de compression, de la phase de pression constante, et enfin de la phase de décompression, de beaucoup les plus graves, puisque, suivant le mot de Pol et Watelle, « on ne paye qu'en sortant ».

Cette leçon traite particulièrement de la pathogénie de ces accidents, de leur traitement par la recompression et, surtout, de leur prophylaxie industrielle : réglementation de la vitesse de décompression ; élimination des ouvriers tarés (cardiaques, tuberculeux, auriculaires, nerveux et pithiatiques, etc.). Nous proposions certaines mesures qui, depuis, ont fait l'objet d'une réglementation par la Commission d'Hygiène industrielle du Ministère du Travail.

Prophylaxie des maladies industrielles. — Nous avons eu l'occasion, pour le cours annuel d'Hygiène industrielle dont nous sommes chargé à l'École Nationale Supérieure des Mines, d'étudier divers problèmes relatifs aux maladies professionnelles (intoxications saturnines, sulfo-carbonées ; accidents de l'air comprimé ; électrocution industrielle ; etc.).

Dans notre cours, nous passons successivement en revue les problèmes relatifs à l'hygiène respiratoire, à l'alimentation rationnelle, à l'alcoolisme, à l'eau potable, à l'élimination des déchets, etc. Puis nous étudions la prophylaxie des infections dans les milieux industriels (maladies contagieuses, tuberculose, syphilis) ; celle des intoxications industrielles, par les métaux (saturnisme, hydrargyrisme, arsenicisme), par les gaz et vapeurs (acide carbonique, oxyde de carbone, hydrogène sulfuré, sulfure de carbone, etc.). Nous étudions enfin les accidents industriels d'ordre physique (travail dans l'air comprimé ; accidents des courants électriques, etc.).

CHAPITRE IV

INFECTIONS. — BACTÉRIOLOGIE, ETC.

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nous avons étudié, à maintes reprises, divers problèmes de pathologie infectieuse et de bactériologie.

A. — La ***mobilité des microbes*** a été étudiée avec Garnier, par une technique nouvelle, celle des tubes de sable qui laissent seulement passer les microorganismes mobiles et dans l'ordre même de leur mobilité. On peut donc isoler les microorganismes mobiles (spirilles par exemple) lorsqu'ils sont mélangés à des microbes immobiles, sélectionner des races de plus en plus mobiles d'un même microbe, étudier les diverses actions, favorisantes ou empêchantes, qui s'exercent sur cette fonction spéciale.

B. — Le ***pneumocoque***, ses toxines, et les lésions qu'ils causent ont été étudiés avec Louis Fournier. Nous avons donné de nouvelles méthodes de culture (sur cerveau, sur milieux dialysables), isolé des races à caractères différents, préparé des exotoxines et reproduit expérimentalement, avec elles, des lésions cardio-musculaires considérables; nous avons reproduit également des types divers de pneumonie (hémorragique, leucocytaire, fibrineuse, épithéliale). Nous avons enfin étudié la topographie segmentaire de la pneumonie, les œdèmes pneumococciques, la rétention des chlorures dans la pneumonie, envisagée comme moyen de défense, etc.

C. — La ***tuberculose*** a été étudiée à diverses reprises : nous indiquerons surtout un travail sur la supertuberculisation qui a été le point de départ des travaux de Bail et d'une série d'auteurs récents, sur la réinfection tuberculeuse. Nous avons étudié cliniquement l'éléphantiasis tuberculeux, le purpura hémorragique tuberculeux, l'obésité et les adiposes locales, tuberculeuses, etc.

D. — Nous terminons par la mention de quelques travaux sur la ***syphilis***, le ***cancer***, etc.

A. — Étude de la mobilité des microbes

a) Technique des cultures en tubes de sable (57). — Avec Marcel Garnier, nous avons proposé une technique nouvelle de culture, permettant de mesurer et d'exalter la mobilité des microorganismes.

Le principe de cette méthode consiste à faire traverser, à une culture sur milieu liquide, une épaisseur de sable fin, immergée dans le liquide. Nous nous servons de pipettes étirées et recourbées en U, pleines de bouillon et dont la grosse branche est remplie de sable fin. On ensemence le petit tube avec le microorganisme à étudier et on note le temps que celui-ci a mis pour franchir un nombre donné de centimètres de sable et pour apparaître dans le 2e tube.

La mesure de ce temps de passage donne la mesure de la mobilité : en effet, plus un microorganisme est mobile, plus il passe rapidement à travers les pertuis liquides compris entre les grains de sable. C'est ainsi que le vibrion cholérique, le bacille d'Eberth, le bacille de la psittacose, le colibacille passent plus ou moins rapidement; le pneumocoque, le staphylocoque, le bacille du charbon ne passent pas ou passent longtemps après, par cultures successives et propagées.

b) Méthode d'isolement des microorganismes mobiles. — Si l'on ensemence, dans la petite branche du tube, un mélange de microorganismes, mobiles et immobiles, les microorganismes les plus mobiles passent les premiers, à travers le sable, dans le liquide qui le surmonte et sont ainsi isolés à l'état de pureté. On peut, de cette façon, réaliser automatiquement la séparation des microorganismes les plus mobiles, même au sein d'un liquide très riche en espèces différentes, comme le liquide gastrique ou intestinal.

c) Influences agissant sur la mobilité d'un microbe. — La mobilité d'une même espèce microbienne paraît très variable suivant ses différents échantillons. Certains bacilles d'Eberth passent, en effet, beaucoup plus rapidement que d'autres à travers les filtres de sable. Les coli, surtout, sont particulièrement différents à cet égard. Notre méthode nous a permis d'isoler de l'intestin des coli très mobiles et fort curieux à divers égards, dont l'étude complète n'est, d'ailleurs, pas achevée.

La même technique nous a montré que de multiples influences agissent sur la mobilité d'un microorganisme. C'est ainsi que le passage à une température un peu élevée fait généralement perdre à un microbe et à

sa descendance une grande partie de sa mobilité sans toucher à leur vitalité ni à leur pouvoir proliférátif. On peut aussi rendre des races à peu près immobiles par l'action de la chaleur, de divers antiseptiques, etc.

d) ***Sélection de races de plus en plus mobiles.*** — Par sélection des microorganismes les plus mobiles, en prélevant, à chaque passage, les premiers échantillons passés à travers le filtre de sable, on arrive à obtenir des races de plus en plus mobiles.

Un bacille de la psittacose, qui franchissait d'abord 1 centimètre de sable en 1 h. 73, le traversait ensuite successivement, dans les cultures suivantes en 1 h. 65, 1 h. 30, 0 h. 9, 0 h. 68, et 0 h. 61.

Un vibrion cholérique qui traversait dans un premier passage 1 centimètre de sable en 2 h. 4, le franchissait ensuite respectivement en 1 h. 05, 1 heure, 0 h. 85 et 0 h. 73.

Un bacille d'Eberth, qui franchissait, au début, un centimètre de sable en 6 heures, le traversait ensuite en 4 h., 2 h. 6, 1 h. 4.

On arrive ainsi, par sélection progressive, à créer des races extrêmement mobiles, de véritables races de course. Mais la mobilité ainsi conférée est une propriété fragile et fugace, et les races ainsi individualisées perdent assez rapidement ce caractère spécial.

e) ***Culture des spirilles de l'angine ulcéro-membraneuse*** (50). — Avec Louis Fournier, nous avons étudié un cas d'angine ulcéro-membraneuse : nous avons pu cultiver, sur liquide d'ascite, les spirilles de cette affection et les retrouver après un assez grand nombre de passages.

Nous avons utilisé, pour leur séparation, la technique des tubes de sable précédente. Ces spirilles que l'on connaissait bien (en particulier depuis les travaux de Netter et de Vincent) n'avaient pas encore pu être cultivés. Malheureusement, il nous a été impossible de les isoler à l'état de pureté absolue.

B. — Pneumocoque, Pneumococcie, Pneumonie

1° Cultures du pneumocoque (43, 45, 46). — Nous avons, avec Louis Fournier, indiqué plusieurs méthodes générales nouvelles de culture du pneumocoque et de préparation de ses toxines.

a) ***Multiplicité des races de pneumocoques*** (43, 45, 46). — Nous avons attiré l'attention sur les différences considérables que l'on observe entre plusieurs races de pneumocoques.

Certaines d'entre elles sont extrêmement fragiles : leur culture est éphémère et ne dépasse pas vingt-quatre ou quarante-huit heures sur les milieux usuels ; leur inoculation est rapidement négative, même chez la souris ; les infections qu'elles provoquent chez l'homme sont bénignes et transitoires : tels sont certains pneumocoques que nous avons isolés, par exemple, de coryzas.

D'autres races, par contre, vivent en bouillon simple pendant plusieurs semaines si la quantité de liquide est suffisante ; leur virulence diminue assez lentement. D'autres sont, par inoculation, remarquablement hémorragiques.

Enfin nous avons eu la bonne fortune de cultiver des races particulièrement toxigènes, caractérisées par ce fait qu'après inoculation à l'animal, la mort survient rapidement sans grande septicémie et que l'on ne retrouve dans les organes et dans le sang qu'une petite quantité de pneumocoques : ce sont ces dernières races seules qui nous ont permis d'obtenir une toxine pneumococcique véritablement efficace.

b) ***Culture sur cerveau pour le pneumocoque.*** — Nous avons appelé l'attention sur les bons résultats que nous ont fréquemment donnés les cultures sur cerveau. Nous avons pu, par cette technique, conserver des cultures vivantes de pneumocoque pendant plus de sept mois ; en pipettes closes, le cerveau de l'animal mort de pneumococcie, obtenu par ponction directe de l'espace atloïdo-occipital et par aspiration de la pulpe cérébrale, conserve le germe virulent pendant fort longtemps. Les milieux au cerveau donnent donc de bons résultats pour la conservation de la vitalité du pneumocoque.

c) ***Cultures en milieux dialysables et préparation des toxines.*** — Le principe de cette méthode (1900) consiste à cultiver le pneumocoque à l'intérieur d'un vase dont les parois, dialysables, laissent évacuer les toxines et se renouveler les substances nutritives : on peut, sans toucher à la culture, renouveler souvent le liquide extérieur, de façon à la débarrasser des substances nocives fabriquées et à lui fournir de nouvelles provisions nutritives. Pour ce faire, nous immergeons un sac collodionné dans un large récipient rempli de bouillon nutritif facile à renouveler. Nous nous servons encore, pour rendre l'appareil moins fragile, d'un tube de verre perforé, trempé dans du collodion.

Les pneumocoques, ensemencés dans le sac dialysable, donnent rapidement une culture luxuriante. Ils poussent abondamment, beaucoup

plus volumineux qu'à l'état normal : ce sont des pneumocoques géants. Ils conservent, même en bouillon simple, une grosse capsule. Enfin leur vitalité se conserve pendant très longtemps, surtout si l'on a soin de renouveler le liquide extérieur. Si leur virulence s'atténue progressivement, elle le fait moins vite que dans les autres milieux, surtout si le sac contient du sang ou de l'ascite.

Le liquide extérieur contient la toxine, à l'exclusion des microbes, et est utilisé après concentration.

Cette technique peut être employée dans une série de circonstances et être appropriée à une multitude de buts : on peut faire varier la composition du milieu extérieur, sa concentration ; on peut immerger, dans le même récipient, plusieurs vases dialysables contenant chacun un microorganisme différent, pour étudier l'influence des symbioses microbiennes. Il s'agit donc là d'une *méthode générale de culture microbienne et de préparation des toxines*, qui, depuis, a été reprise de différents côtés.

2° Voies d'inoculation du pneumocoque : inoculation intra-cérébrale. — La voie d'injection influe beaucoup sur la virulence du pneumocoque.

La *voie sanguine* est loin d'être la meilleure; car généralement, on ne peut dépasser un certain degré de virulence, à partir duquel il y a fréquemment des sautes brusques, dans un sens comme dans l'autre.

La voie *péritonéale* est beaucoup meilleure et permet de pousser plus loin le renforcement de la virulence.

La voie *cérébrale* permet de tuer le lapin avec une très minime quantité de culture, même atténuée; dans un cas, par exemple, une seule goutte d'une culture, chauffée une heure à 50°, a suffi pour tuer un lapin en vingt-six heures, avec septicémie généralisée, alors que 1 cm³ de la culture non chauffée était nécessaire pour tuer un animal de même poids par la voie péritonéale. Cette voie d'inoculation permet donc de remonter la virulence de cultures anciennes, trop atténuées pour tuer les animaux par les méthodes ordinaires.

3° Constitution de races pneumococciques particulièrement hémorragiques. — Le caractère hémorragique du pneumocoque appartient plus particulièrement à certaines races : il est, en général, corrélatif d'un très haut degré d'infectiosité.

En partant d'un pneumocoque non hémorragipare, nous avons observé que les passages répétés par le lapin augmentent beaucoup le caractère hémorragique des lésions provoquées, à tel point que les lapins mouraient

alors de septicémie hémorragique, avec purpura stomacal et intestinal (surtout localisé au gros intestin) avec péritonite hémorragique, avec hématomes musculaires diffus (au niveau du psoas notamment), etc. Ce pneumocoque déterminait, d'autre part, *in vitro*, une hémolyse considérable.

4° Lésions musculaires et cardiaques provoquées par l'infection pneumococcique. — Nous avons étudié les lésions musculaires multiples que détermine le pneumocoque au niveau des muscles striés (état poisseux des muscles, fragilité et ruptures musculaires, hématomes accompagnés d'altérations histologiques considérables), au niveau des muscles lisses et au niveau du cœur. Ces lésions constituent une des caractéristiques les plus nettes de l'infection pneumococcique; elles sont comparables à celles produites par la toxine seule, que nous relatons plus loin.

Nous avons eu l'occasion de comparer à ces lésions expérimentales les lésions du cœur survenues dans un cas de pneumonie humaine; là encore, l'infection paraît déterminer des lésions remarquables des fibres cardiaques, caractérisées par la vacuolisation, la segmentation, la fragmentation et l'état plasmodique, avec raréfaction des éléments contractiles. Ces lésions sont probablement toxiniques; car nous n'avons pu déceler de microorganismes sur nos coupes.

5° Recherches sur les toxines pneumococciques (43, 45, 46). — Nous avons principalement étudié les toxines obtenues par notre procédé de cultures en vases dialysables. Ces cultures provenaient d'une race particulièrement virulente, résistante et toxique de pneumocoques. Nous insistons sur ce point: car les toxines obtenues avec la même technique, mais avec d'autres races, nous ont donné des résultats beaucoup moins marqués.

Le liquide extérieur était recueilli, concentré dans le vide, jusqu'à totale dessiccation; il était repris ultérieurement dans une quantité minime d'eau. Dans d'autres circonstances, nous faisions l'extraction des toxines par précipitation de phosphate de chaux au sein de la liqueur et redissolution en milieu légèrement acide.

a) ***Reproduction expérimentale de la pneumonie fibrineuse, chez le lapin, par injection locale de toxine pneumococcique.*** — L'injection intra-trachéale ou intra-pulmonaire de I à II gouttes de notre toxine pneumococcique détermine des lésions considérables de condensation du parenchyme pulmonaire. Nous avons obtenu, par la seule toxine, à différentes doses et en

diverses circonstances, la série des réactions histologiques que détermine le pneumocoque au niveau du poumon.

α) Nous avons provoqué des *pneumonies hémorragiques*, caractérisées surtout par un épanchement de sang intra-alvéolaire, reproduisant un véritable infarctus hémorragique.

β) Nous avons, d'autre part, obtenu des *pneumonies leucocytaires*, caractérisées par une leucocytose locale très énergique, ressemblant à certaines bronchopneumonies humaines ou au stade d'hépatisation grise.

γ) L'injection locale de toxine a pu reproduire des *pneumonies fibrineuses*, où les alvéoles sont remplies de fibrine comme dans la pneumonie franche aiguë : cette reproduction est particulièrement importante et particulièrement difficile à réussir.

δ) Nous avons, d'autre part, obtenu une lésion assez particulière, la *pneumonie épithéliale*, caractérisée par la production d'un bloc plongeant au fond de l'eau, blanc et anémié, avec prolifération intense de l'épithélium alvéolaire redevenu cubique, avec lésions ressemblant à certaines pneumonies blanches humaines d'une tout autre origine, et qui n'ont pas été décrites chez l'homme au cours de l'infection pneumococcique.

La réalisation, par la seule toxine, de ces différents types de pneumonie, (et particulièrement de la pneumonie fibrineuse), montre le rôle, important que joue la toxine dans la réalisation de la pneumonie et précise le mécanisme de défense par décharge fibrineuse que MM. Gilbert et Fournier ont mis en évidence. Cette décharge fibrineuse ne se produit que si l'infection est modérée, non septicémique, produisant localement une lésion facile à circonscrire par ce mode de défense. Dans le cas d'animaux plus sensibles ou de toxines plus virulentes, la lésion est plus hémorragique ou plus leucocytaire et, partant, moins fibrineuse.

b) ***Lésions cardio-musculaires provoquées par la toxine pneumococcique.*** — Nous avons étudié, avec L. Fournier, chez le lapin, les lésions cardio-musculaires considérables provoquées par la toxine pneumococcique.

Après injection de deux gouttes de toxine, l'animal présente, après quelques jours, un gros cœur dilaté avec des lésions microscopiques de myocardite, un intestin parfois hémorragique, le plus souvent friable : les muscles des membres et surtout de la masse sacro-lombaire sont poisseux, vitreux, à reflets un peu verdâtres, avec de très fréquentes ruptures musculaires et des suffusions hémorragiques intra-musculaires et même intra-péritonéales.

Au microscope, le *cœur* présente une série de lésions caractérisées par l'exagération de la striation transversale, la dissociation et la raréfaction des cylindres musculaires; l'état vacuolaire du sarcoplasme, la dissociation segmentaire de Landouzy et Renaut, ou la fragmentation violente des fibres. Le tissu conjonctif et les artères présentent des lésions généralement peu marquées, parfois de la dégénérescence hyaline. Il semble que la fibre musculaire cardiaque soit touchée d'emblée par la toxine.

Les altérations des *muscles locomoteurs* peuvent être extrêmement intenses : à côté de la raréfaction et de la dissociation des cylindres, on observe parfois un état amorphe des cylindres avec blocs sarcodiques fusionnés, mal délimités, se liquéfiant en gouttes, qui se disposent en chaînettes : cette dégénérescence sarcodique particulière est très intense. Dans d'autres points, on observe de belles figures de phagocytose des fibres musculaires, que nous avons également reproduites. Les figures des hématomes musculaires provoqués par la toxine peuvent en être rapprochées par plus d'un point.

6° Topographie segmentaire de la pneumonie franche, de la fluxion de poitrine, de l'œdème aigu du poumon (54). — La topographie de la pneumonie lobaire est une de ses particularités les plus curieuses. Fréquemment elle envahit, d'emblée, un lobe entier du poumon ; mais, souvent aussi, elle se limite brusquement par un plan, au milieu d'un lobe pulmonaire. Cette topographie, si spéciale, ne peut dépendre du pneumocoque lui-même : car on connaît des pneumococcies pulmonaires, diffuses ou bronchopneumoniques, sans répartition lobaire ou segmentaire. Elle ne peut, non plus, dépendre ni des vaisseaux, ni des lymphatiques, ni des nerfs périphériques dont cette topographie ne reproduit pas la distribution anatomique. La topographie segmentaire est, peut-être commandée, non par une lésion nerveuse périphérique (pneumonie du vague), qui reproduit des bronchopneumonies et non des pneumonies lobaires, mais par la participation des centres bulbo-médullaires vasomoteurs du poumon, touchés directement par la toxine ou excités indirectement par voie réflexe. Pareille participation du système nerveux central expliquerait certains phénomènes nerveux de la pneumonie (rougeur de la pommette, fréquence du signe de Kernig, etc.).

Nous insistons, d'autre part, sur le caractère segmentaire de diverses autres lésions pulmonaires d'origine pneumococcique, des fluxions de poitrine, par exemple, qui envahissent tous les plans juxtaposés

de la paroi thoracique (peau, muscles, plèvre, poumons) jusqu'à une même hauteur, fait qui ne peut guère être expliqué que par l'intervention du système nerveux central. De même, l'œdème aigu du poumon envahit successivement, par étages, les différents segments du poumon.

Œdème aigu au cours de la pneumonie. — A propos d'une communication de MM. Caussade, Milhit et de Jong, nous avons relaté l'histoire d'un pneumonique qui fut brusquement emporté au septième jour avec des accidents dramatiques d'œdème pulmonaire aigu : à l'autopsie, les coupes de poumons ruisselaient de liquide d'œdème. Depuis, l'œdème aigu du poumon nous a paru extrêmement fréquent au cours de la pneumonie.

Nous avions d'ailleurs, expérimentalement, provoqué l'œdème aigu du poumon, en injectant quelques gouttes de toxine pneumococcique dans le parenchyme pulmonaire.

7° Action du chlorure de sodium sur le pneumocoque et l'infection pneumococcique. Signification de la rétention des chlorures dans la pneumonie (72). — La rétention des chlorures dans la pneumonie est bien connue : dès le début, les éliminations chlorurées diminuent et tombent parfois à moins d'un gramme, pour remonter brusquement à 10 ou 12 gr. au moment de la crise.

Nous nous sommes demandé, avec M. Gilbert, si la rétention des chlorures n'a pas, vis à vis de l'infection, une signification défensive, de même ordre que la leucocytose, l'hyperinose, la fièvre, etc., et si la « salaison » des tissus, du poumon notamment, ne joue pas un rôle antiseptique contre l'infection.

Pour contrôler cette hypothèse, nous avons étudié, sur divers milieux de culture, à partir de quelles proportions le chlorure de sodium gêne le développement du pneumocoque. Nous avons constaté que, tandis que les cultures sur bouillons sont abondantes avec 5 à 8 pour 1.000 de NaCl, elles sont de plus en plus claires dans les milieux contenant de 8 à 12 pour 1.000 de NaCl : elles partent alors en retard et seulement les deuxième ou troisième jours ; au delà de 13 pour 1.000, les milieux sont de plus en plus impropres à la culture. La virulence du pneumocoque sur milieux salés nous a paru, par contre, souvent augmentée.

In vivo, l'infection pneumococcique est en retard, chez un animal salé à dose peu considérable ; mais, à dose plus forte (1 gr. de sel par jour, en injection veineuse), le lapin salé meurt plus vite que le témoin.

Ce n'est donc qu'entre certaines limites assez étroites que le NaCl peut avoir une action défensive sur l'évolution de l'infection pneumococcique.

Paraméningocoques

Un cas de purpura fulminans avec septicémie à paraméningocoques (161). — Ce cas est le premier publié de septicémie à paraméningocoques.

Il s'agissait d'un purpura fulminans, ayant emporté la malade en quelques jours, dont l'agent infectieux fut démontré par hémoculture du vivant de la malade et retrouvé, après la mort, dans les frottis de moelle osseuse. Ce germe, qui présentait tous les aspects du méningocoque, fut décrit par Dopter comme un paraméningocoque.

Les infections méningococciques et paraméningococciques (même sans méningite) peuvent donc, à leur degré maximum de virulence, donner lieu à un purpura foudroyant, avec hémorragies multiples, ressemblant au purpura fulminans de Henoch. Des observations analogues ont été rapportées, récemment, par Netter, Triboulet et Debré, etc.

Les méningocoques paraissent donc responsables de certaines septicémies hémorragiques suraiguës, même sans méningite.

C. — Tuberculose

Influence de la tuberculine sur les cultures du bacille de Koch (44). — La tuberculine, à petites doses, introduite sur les milieux de culture ordinaires, favorise le développement du bacille de Koch : on peut, de cette façon, obtenir plus facilement et plus rapidement les cultures initiales. A grosses doses au contraire, la tuberculine entrave les cultures ; là est peut-être l'explication du fait qu'au bout d'un certain temps les cultures tuberculeuses restent stationnaires.

Éléphantiasis tuberculeux (151). — Nous avons présenté à la Société médicale des hôpitaux, une femme atteinte depuis douze ans d'un énorme éléphantiasis de la jambe droite ; depuis peu, d'un éléphantiasis commençant de la jambe gauche.

Cette malade avait présenté, dès l'âge de cinq ans, une succession ininterrompue de lésions tuberculeuses locales (adénites inguinales, spina ventosa ; bronchopneumonie tuberculeuse ; tuberculose verruqueuse du dos de la main, du médius ; tumeur blanche du coude, etc.) : ces tuberculoses atténuées ont, les unes et les autres, guéri.

C'est sur ce terrain scrofuleux qu'a évolué l'éléphantiasis, qui débuta d'abord par de l'œdème, puis devint de plus en plus dur et définitif. Le

membre inférieur (à l'exception du pied), figure une énorme colonne charnue, le mollet ayant un diamètre de 52 cm.; au niveau de l'aine droite, on voit des cicatrices de l'adénite tuberculeuse développée à l'âge de 9 ans et on suit une chaîne lymphatique profonde, indurée et volumineuse.

L'éléphantiasis tuberculeux paraît, dans notre cas, s'être développé sans tuberculose locale ulcérée et semble en relation avec l'envahissement du réseau lymphatique sus-jacent. Il est donc à distinguer des cas où il y a ulcération et infiltration tuberculeuse du derme : lupus éléphantiasiques ; follicules tuberculeux de la vulve (Forgue et Massabuau), etc.

C'est généralement chez des sujets ayant présenté un envahissement très lent des lymphatiques que l'on voit ces lésions, avec atteinte des ganglions et tuberculoses atténuées multiples. La marche en est progressive, insidieuse, caractérisée par de l'œdème, puis par un durcissement permanent du membre sans poussées aiguës inflammatoires.

La scléro-lipomatose qui succède à l'œdème doit être rapprochée des autres variétés d'adiposes locales, d'origine tuberculeuse, que nous avons étudiées ailleurs.

Il s'agit donc d'un envahissement tuberculeux torpide des voies lymphatiques, sur lequel l'attention n'avait pas été suffisamment attirée.

A propos de cette communication, MM. Milian, Poncet ont rapporté des exemples confirmatifs. Récemment MM. Sézary et Sales en ont rapporté un nouvel exemple.

Purpura hémorragique grave prétuberculeux (98). — Avec MM. Bensaude et Harvier, nous avons relaté l'histoire d'une femme jeune, affaiblie par une grossesse et un allaitement de 6 mois, qui, après un amaigrissement inexpliqué de trois semaines, fut atteinte d'une forme grave de purpura avec hémorragies multiples, nasales, gingivales, rénales.

La malade présentait une déglobulisation considérable, avec réaction myéloïde passagère et son état était tellement mauvais qu'il faisait craindre une issue fatale. Toutefois, le purpura et les hémorragies cessèrent au bout de trois semaines et l'état général s'améliora. Mais, quinze jours après la disparition du purpura, apparurent des signes stéthoscopiques évidents de tuberculose pulmonaire (avec bacilles dans les crachats), qui évoluèrent rapidement.

Pathogéniquement, ce purpura hémorragique avec anémie grave et réaction myéloïde, d'origine tuberculeuse, a précédé l'éclosion de la tuberculose pulmonaire.

De pareils faits, encore rares, méritent l'attention, étant donnée notre ignorance habituelle des causes d'anémie pernicieuse et de purpura.

Erythème noueux et tuberculose (141). — A propos d'une communication de M. Chauffard sur le rapprochement qui s'impose entre les lésions de l'érythème noueux et celles provoquées par l'intradermoréaction à la tuberculine, nous avons relaté l'expérience faite chez un malade atteint d'érythème noueux, dans laquelle l'intradermoréaction, pratiquée en divers territoires, fut positive dans la région spontanément atteinte et négative sur les autres territoires. L'hypersensibilisation à la tuberculose apparaît donc, en pareil cas, comme régionale.

De la supertuberculisation (74). — Nous avons rapporté, en 1904, l'histoire d'une tuberculeuse ancienne, qui fut contaminée localement, au niveau de la vessie, par une sonde, qui venait de servir au cathétérisme vésical d'une granulique. Cette deuxième infection tuberculeuse prit d'emblée une allure suraiguë et hémorragique, avec semis de granulations au niveau du petit bassin et mort très rapide.

A propos de cette observation si typique, nous avons fait diverses expériences de réinfection tuberculeuse.

Dans les unes, nos animaux, déjà tuberculeux et tardivement réinoculés, mouraient de façon suraiguë, dès le premier jour, comme après une injection de tuberculine et comme dans notre cas.

Dans d'autres cas par contre, la deuxième infection n'évoluait pas, comme s'il y avait eu un certain degré d'immunisation.

Nous avons proposé, pour ces cas, la dénomination de *supertuberculisation* (comme on dit superfécondation), qui a été adoptée depuis lors. Depuis ce travail, les recherches de Bail ont étudié des faits analogues. Enfin, plus récemment encore, la réinfection tuberculeuse a pris une importance considérable et suscité de très nombreux travaux qui développent nos expériences initiales.

Nous ne ferons que citer ici plusieurs travaux sur la tuberculose dont nous avons rendu compte en d'autres chapitres, notamment sur ***l'obésité et les adiposes locales tuberculeuses*** (p. 157), sur les ***pancréatites tuberculeuses*** (p. 140), sur le ***diabète tuberculeux*** (p. 130).

D. — Syphilis

Nous citerons seulement ici nos publications analysées plus haut relatives à un ***Syndrome hypophyso-génital d'origine syphilitique*** (p. 151) et à une ***Hépatite syphilitique nodulaire*** (p. 125).

Neurotropisme syphilitique familial (193) — Nous avons relaté l'histoire d'une famille hérédo-syphilitique, chez laquelle les lésions syphilitiques revêtaient un caractère neurotropique très électif. Le père mourut de *paralysie générale;* parmi les enfants, l'un fut atteint de lésion congénitale du cœur. Une fille, actuellement âgée de 32 ans, est atteinte de *tabès hérédo-syphilitique* caractérisé par de l'incoordination, de l'inégalité pupillaire, un signe d'Argyll, l'abolition des réflexes et, surtout, des crises gastriques extrêmement fréquentes. Un garçon, âgé de 21 ans, a présenté, dans notre service, une hémiplégie droite, guérie par le traitement spécifique, mais il mourut subitement d'un nouvel ictus quelques jours après sa sortie de l'hôpital : il présentait des stigmates nombreux d'hérédo-syphilis.

Le fait intéressant est le neutropisme syphilitique accentué qui a abouti, chez le père et les deux enfants, à trois variétés différentes de manifestations nerveuses.

E. — Tumeurs. — Malformations

Sur la résistance comparative, in vitro, des cellules néoplasiques et des cellules normales similaires (123). — Nous avons étudié, *in vitro*, la résistance comparative, à différents agents, des cellules néoplasiques et des cellules normales similaires, à la suite de constatations faites, à diverses reprises, sur des pièces d'autopsie altérées, où il y avait conservation presque élective des cellules néoplasiques, alors que les autres cellules similaires avaient presque entièrement disparu par autolyse.

Tel était, notamment, le cas d'un cancer pancréatique à type excréteur, dont le parenchyme glandulaire avait presque entièrement disparu après 48 heures, tandis que les cellules cancéreuses apparaissaient bien conservées, avec leurs affinités colorantes et tous leurs détails de structure.

Les cellules néoplasiques secondaires du foie présentaient une différence nette avec celles du parenchyme hépatique, entièrement autolysées.

Nous avons cherché, expérimentalement, à préciser le degré de résistance ou de fragilité comparatif des cellules cancéreuses et des cellules

similaires, immergées *in vitro*, dans diverses solutions cytolytiques (solutions salines; eau distillée; sérums d'animaux; suc pancréatique; suc gastrique) exposées à différentes températures, etc. Par exemple, après immersion, pendant 24 heures, dans l'eau physiologique à la température de 50°, l'épithélium de la lèvre avait disparu par autolyse, tandis que les boyaux néoplasiques avaient conservé une structure à peu près intacte. De même, dans le suc pancréatique activé de chien, les cellules néoplasiques persistaient seules, alors que le tissu glandulaire normal était entièrement digéré.

Il semble, d'ailleurs, y avoir, entre les divers types de cellules cancéreuses, des différences très sensibles: la résistance des cellules néoplasiques du rectum, par exemple, apparaît moindre que celle des cellules du sein et surtout que celle des cellules malpighiennes des lèvres. La résistance, généralement accrue, des cellules néoplasiques, est d'accord avec ce que l'on sait de leur vitalité et de leur exubérance si remarquable. Il ne faut cependant pas oublier qu'inversement, elles semblent avoir une sensibilité élective vis à vis de certains agents (rayons X, sélénium). Cette double constatation a son application dans les recherches thérapeutiques sur le cancer.

Granulie sarcomateuse, avec syndrome méningé (168). — Nous avons observé, à l'hôpital Tenon, avec notre interne Baufle, un cas de sarcome du frontal avec granulie sarcomateuse ayant provoqué, cliniquement, un véritable syndrome méningé (violentes douleurs de tête; raideur de nuque et opisthotonos; signe de Kernig, etc.), se juxtaposant à un syndrome de tumeur cérébrale (somnolence; indifférence psychique; douleur frontale intense). La ponction lombaire donnait quelques cellules néoplasiques (qu'on ne retrouva pas lors d'une 2ᵉ ponction). A l'autopsie, on trouva : d'une part, un sarcome du lobe frontal droit; d'autre part, une granulie cancéreuse des méninges, qui expliquait la présence d'éléments néoplasiques dans le liquide céphalo-rachidien. Le syndrome méningé des tumeurs cérébrales a fait l'objet de plusieurs autres travaux récents (Guillain, Claude, Sourdel, etc.).

Sarcome angioplastique (37). — Nous avons publié avec René Marie, un cas de sarcome angioplastique avec tumeur primitive du testicule, tumeurs secondaires hépatiques et rénales. On observait une néoformation extrêmement curieuse de cellules angioplastiques néoplasiques bourrés d'hématies.

Nous signalerons seulement ici nos recherches sur le ***Cancer du pancréas et ses variétés cellulaires;*** sur le ***Cancer wirsunghien de l'ampoule de vater*** (page 143); sur le ***Cancer en jante mésentéro intestinal*** (page 112); sur le ***cancer de la valvule iléo-cæcale*** (page 112), déjà résumées ailleurs.

Cavité pulmonaire à épithélium malpighien (197). — Nous avons étudié, avec Amet, une cavité pulmonaire à contenu fétide, communiquant avec une bronche et tapissée d'épithélium malpighien, avec filaments d'union.

Nous discutons, dans cette note, l'hétérotopie épithéliale observée en divers points de l'arbre pulmonaire. Nous y discutons aussi la question des kystes dermoïdes du poumon.

Exostoses ostéogéniques familiales (135). — Nous avons présenté à la Société médicale des hôpitaux, deux frères, âgés de 24 et 28 ans, porteurs d'exostoses ostéogéniques multiples. Un autre frère, le père, la grand'mère ont eu également des exostoses. La radiographie a permis de retrouver d'autres exostoses passées inaperçues, ainsi que l'épaississement de certains os longs (fémur, humérus), au voisinage des articulations.

Nous avons signalé déjà un travail sur les ***Adénomes expérimentaux par greffes du rein*** (page 41) et un travail sur les ***Kystes et productions polykistiques par greffes muqueuses*** (page 38).

QUATRIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE

Nos recherches de thérapeutique ont été, le plus souvent, la raison d'être et la conclusion de recherches, physiologiques ou cliniques, précédemment analysées sur lesquelles nous ne reviendrons pas. Nous grouperons seulement les applications strictement thérapeutiques de nos travaux en plusieurs chapitres.

1° ***La médication hémostatique*** comprend l'étude de plusieurs médicaments hémostatiques que nous avons introduits en Thérapeutique ou particulièrement développés : gélatine, chlorure de calcium, adrénaline, sérums activés, extraits d'organes, etc.

2° ***La médication hémopoïétique*** est, en quelque sorte, le complément de la précédente, comprenant notamment l'emploi du sérum et des organes hémopoïétiques activés, que nous avons étudiés avec Mlle Deflandre.

3° ***La médication cytopoïétique*** n'est que l'extension à tous les organes de la méthode précédente, comprenant notamment l'étude des extraits de fœtus et des organes régénérés. Cette médication n'est, elle-même, qu'un cas particulier du *Problème thérapeutique des régénérations d'organes*, si gros de conséquences et qui nous a particulièrement occupé depuis 1900.

4° ***L'opothérapie***, dont nous avons inauguré, avec le Pr Gilbert, plusieurs chapitres nouveaux (foie, intestin), a été étudiée physiologiquement et cliniquement dans son ensemble et nous avons apporté, à la fois, des techniques pratiques, une interprétation théorique nouvelle, des expériences physiologiques et des observations cliniques.

5° ***La physiothérapie***, comprend notamment la *kinésithérapie*, dont nous avons développé une théorie générale s'appuyant sur les lois de la mécanomorphose et approfondi l'application particulière aux gymnastiques viscé-

rales du tube digestif et du cœur; la radiothérapie dont nous avons étudié l'action stimulante à faibles doses; l'héliothérapie dont nous avons étudié les rapports avec la pigmentation; la crénothérapie et la climatothérapie dont nous avons, avec les maîtres Landouzy et Gilbert, fixé les règles générales.

6° Nous terminerons enfin par l'exposé de recherches isolées ou encore incomplètes sur différents sujets (purgatifs, cardio-toniques, etc.).

Ces diverses recherches s'appuient, à la fois, sur des expériences de laboratoire et sur l'observation clinique. Le contrôle réciproque de ces deux méthodes nous paraît, en effet, nécessaire à toute recherche moderne de thérapeutique. Si la thérapie expérimentale est souvent l'initiatrice de la thérapie clinique, elle ne saurait, en aucun cas, se substituer à elle, ni songer à la remplacer.

CHAPITRE PREMIER

MÉDICATION HÉMOSTATIQUE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

A. — Nous avons abordé à maintes reprises, depuis 1896, l'étude de l'hémostase et de divers hémostatiques. Nous avons donné une ***théorie générale de l'hémostase*** et étudié dans son ensemble la thérapeutique pathogénique et physiologique des syndromes hémorragiques.

B. — Nous avons introduit, en 1896, la ***gélatine*** en thérapeutique et constaté que, grâce à sa viscosité, à sa gélification, à son action coagulante (démontrée par Dastre et Floresco), à son action réparatrice (démontrée avec Cornil), la gélatine réalise une hémostase locale très satisfaisante. Nous avons expérimentalement étudié l'hémostase par cet agent au niveau des différents viscères (foie, rein, os, plaies artérielles, etc.). Nous avons, cliniquement, préconisé son emploi: par voie locale, dans une série d'hémorragies accessibles (épistaxis, métrorragies, hématémèses, etc.); par voie générale, dans les cas d'hémorragies inaccessibles ou de diathèses hémorragiques (hémophilie, purpura, hémoptysies, etc.). La gélatine a été, depuis, employée de tous côtés et a donné lieu à une littérature extrêmement considérable. Elle est restée une des meilleures médications hémostatiques que nous ayons à notre disposition.

C. — Nous avons introduit en France, comme hémostatique (hémoptysies, etc.), le ***chlorure de calcium,*** étudié par Wright dans l'hémophilie : ce médicament est, actuellement, très employé, en raison de son innocuité.

D. — Nous avons, avec M. Gilbert, préconisé l'emploi, comme hémostatique général, des ***extraits d'organes*** et notamment de l'***extrait de foie,*** non seulement contre les hémorragies des hépatiques, mais aussi contre les hémoptysies.

E. — Nous avons, avec Josserand, étudié expérimentalement l'action hémostatique locale de l'***adrénaline*** au niveau des différents viscères.

F. — Enfin nous avons étudié l'action d'une série de produits dérivés du ***sang,*** et riches en thrombases ou en thrombokinases, du sérum notamment et des sérums renforcés par divers procédés.

A. — Théorie générale de l'hémostase et de la médication hémostatique (22, 65).

La médication hémostatique a pour base l'étude des *défenses de l'organisme contre les hémorragies :* car elle doit, autant que possible, appliquer, discipliner et renforcer les processus naturels d'hémostase.

L'organisme se défend contre le danger immédiat et permanent des ruptures vasculaires et des hémorragies consécutives par une série de processus subintrants, qui se succèdent, se complètent et s'emboîtent. Ce sont, principalement, la *vaso-constriction locale*, la *coagulation au niveau de la plaie vasculaire* et la *réparation de cette plaie*.

1° La *vaso-constriction locale* est, des trois processus, le plus rapide; il est, par contre, le moins actif et le plus éphémère : c'est donc, avant tout, un processus d'urgence. Sitôt le vaisseau touché par un traumatisme, un spasme vasculaire réflexe se produit qui ne dure que quelques minutes, mais qui, en rétrécissant le vaisseau à la façon d'une ligature, arrête le sang jusqu'à production d'un caillot fibrineux obturateur.

2° La *coagulation du sang*, qui survient quelques minutes après la rupture vasculaire, est déjà un acte défensif plus important: car elle réalise, pendant le temps nécessité pour la réparation définitive du vaisseau, une obturation mécanique complète. En effet, le sang, qui restait fluide à l'intérieur du vaisseau, se coagule spontanément dès qu'il en sort et qu'il est en contact avec les tissus voisins; grâce à ce bouchon fibrineux, l'étanchéité du vaisseau est immédiatement assurée.

3° La *réparation du vaisseau*, qui est un processus plus complet et définitif d'hémostase, exige par là même, pour s'effectuer, un certain délai. Dans les mailles fibrineuses du caillot obturateur pénètrent bientôt et grimpent des cellules endothéliales ; très rapidement s'organise un tissu de cicatrice qui se substitue, pièce à pièce, et en quelques jours, au bouchon fibrineux en voie de résorption.

L'importance de ces trois actes défensifs superposés est facilement appréciée par les accidents morbides qui surviennent lorsque l'un d'eux vient à manquer; si la vasoconstriction initiale manque, l'hémorragie peut être d'emblée considérable; si la coagulabilité du sang fait défaut, il en résulte des accidents multiples et graves, chez les hémophiles notamment; enfin si la réparation du vaisseau ne se fait pas, dans les plaies infectées

notamment ou chez les cachectiques, l'hémorragie récidive après résorption du caillot.

La thérapeutique doit, ici comme partout, copier et renforcer les processus naturels de défense.

La médication hémostatique cherchera donc à provoquer localement : 1° une vasoconstriction énergique (*hémostatiques vasoconstricteurs*) ; 2° une coagulation rapide et solide au niveau de la plaie vasculaire (*hémostatiques coagulants*), ou une obturation mécanique ; 3° une réparation rapide et énergique de la plaie vasculaire (*hémostatiques réparateurs*).

A défaut d'action locale au niveau de la plaie vasculaire (si celle-ci est inaccessible par exemple), on interviendra à distance par des vasoconstricteurs ou des coagulants généraux.

Les méthodes d'hémostase locale doivent, d'ailleurs, toujours être préférées, autant que possible, aux méthodes d'hémostase générale.

Enfin nous ne devrons jamais oublier que vasoconstriction et coagulation ne sont que des procédés d'hémostase provisoire, que la véritable hémostase définitive est réalisée par la réparation de la plaie vasculaire et que toute substance, même efficace pour arrêter l'hémorragie, mais susceptible d'entraver ultérieurement cette réparation (acides, perchlorure de fer) doit être rejetée, tandis que l'on recherchera, par contre, celles capables de favoriser et de hâter le travail de réparation.

Cette théorie générale de la médication hémostatique a été exposée successivement en divers mémoires et nous a conduit à l'étude d'une série d'hémostatiques nouveaux.

B. — Hémostase par la gélatine (10, 22, 31, 65).

Nous avons introduit en thérapeutique, en 1896, la gélatine comme hémostatique. Ce médicament a fait, depuis, l'objet d'un nombre très considérable d'applications et de travaux divers.

a) ***Mécanisme de l'action hémostatique de la gélatine.*** — Le mécanisme de l'action hémostatique de la gélatine dérive de plusieurs propriétés :

1° La gélatine agit par *gélification*, surtout si on se sert d'une solution forte (5 à 10 p. 100) se prenant par refroidissement à la température des cavités naturelles (fosses nasales), adhérant fortement à la plaie et obturant mécaniquement le vaisseau.

2° La gélatine agit par *coagulation* : les recherches de Dastre et Floresco ont, en effet, montré que la gélatine accélère le temps de coagulation.

Nous avons montré, expérimentalement, sur du plasma oxalaté, que la gélatine agit principalement sur la *vitesse* de coagulation. Nous avons insisté, d'autre part, sur ce fait que le caillot, ainsi provoqué, a des caractères d'*adhérence* très remarquables, qui expliquent l'obturation efficace du vaisseau saignant (alors qu'un grand nombre d'autres coagulants, même énergiques, ne peuvent être employés comme hémostatiques, par suite du peu de solidité et du manque d'adhérence du caillot qu'ils provoquent).

3° La gélatine agit, d'autre part, en augmentant la *viscosité* du sang et, par là-même, en diminuant sa fluidité et sa propension à s'écouler par la plaie. Enfin la gélatine est cicatrisante vis à vis des tissus, et, notamment, des plaies vasculaires. Nous avons suivi, avec Cornil, la vitesse des processus de réparation, avec ou sans gélatine et constaté que cette réparation semble accélérée par la présence de la gélatine. La gélatine, milieu de culture intra-organique pour les cellules, remplit donc une condition importante de l'hémostase définitive, *en favorisant la réparation de la plaie vasculaire.*

b) **Techniques de préparation et de stérilisation des solutions gélatinées** (10, 22, 200). — Étant donnée l'origine, généralement très suspecte, des gélatines commerciales, on doit procéder à une *stérilisation parfaite* des solutions employées. On a, en effet, rapporté plusieurs accidents tétaniques mortels, provoqués par l'injection d'une solution de gélatine mal stérilisée.

La stérilisation se fait, pourtant, avec une extrême simplicité. Nous avons, notamment, recommandé les procédés de stérilisation suivants :

1° Stérilisation à 120° pendant une demi-heure : la stérilisation est parfaite, les spores sont très sûrement détruites. La température de gélification étant abaissée par l'action de la chaleur, on devra simplement utiliser des solutions assez concentrées (à 5 pour 100 par exemple).

2° Stérilisation fractionnée à 100° pendant une heure, trois jours de suite, la solution étant maintenue à l'étuve (pour faire germer les spores inattaquées), entre deux stérilisations.

3° Ou bien stérilisation à 120° des solutions de gélatine dialysées ou, exemptes de sels : on ajoute ensuite les sels que l'on juge nécessaires (NaCl, $CaCl^2$), et on passe une deuxième fois à l'autoclave, à 100° seulement. Cette méthode que nous avions indiquée et qui a été, depuis, reprise par M. Rousseau, tient compte de ce fait que l'abaissement de la température de gélification après action de la chaleur est en rapport avec la teneur en sels de la solution.

De ces trois procédés, le premier est le plus pratique et le plus sûr : avec lui, on n'a jamais à redouter aucun accident infectieux.

c) Action réparatrice locale de la gélatine. — L'action réparatrice de la gélatine sur les *plaies* peut être avantageusement utilisée, ainsi que nous l'avons maintes fois constaté, pour rendre adhérents des lambeaux d'épiderme détachés ou des greffes. Par exemple, dans un cas, nous avons réussi à greffer, une demi-heure après l'accident, une phalangine, entièrement sectionnée par un couteau à cuir, grâce à l'interposition d'une épaisse couche de gélatine concentrée (page 41).

La gélatine paraît avoir une action réparatrice favorable sur l'évolution des plaies et, particulièrement, sur celle des ulcères variqueux.

d) Hémostase opératoire par la gélatine (22, 127). — L'action hémostatique de la gélatine peut être utilisée dans diverses opérations viscérales, principalement lorsque l'hémostase par forcipressure est difficile à assurer. Après section très étendue du foie déterminant une hémorragie grave, nous avons expérimentalement, chez le chien, assuré maintes fois une hémostase rapide par simple irrigation avec une solution de gélatine. Cette hémostase est réalisée en deux ou trois minutes, temps nécessaire a la gélification et à la coagulation et pendant lequel on ralentit par compression le cours du sang ; en aucun cas, nous n'avons eu d'hémorragie récidivante. Nous avons ainsi, sans ligature, réséqué maintes fois la moitié ou les deux tiers du foie. Après section du rein, l'hémorragie est bien arrêtée par la gélatine, quoique un peu plus difficilement. Les hémorragies de la vessie, des uretères, du pancréas, de l'intestin s'arrêtent très facilement. Les hémorragies osseuses, après laminectomie ou trépanation crânienne, cèdent rapidement aussi et l'hémostase par la gélatine nous paraît supérieure aux autres procédés utilisés en pareil cas. Enfin nous avons pu, comme démonstration, réaliser, avec simple hémostase au moyen de gélatine, sans ligature ni forcipressure, une amputation totale de cuisse chez un chien, malgré le gros calibre des artères sectionnées.

Ces exemples montrent les services que pourrait rendre la gélatine en hémostase opératoire.

e) Hémostase locale par la gélatine au niveau des muqueuses, de la peau, etc. (10, 22, 31). — Cliniquement, nous avons employé pour la première fois la gélatine à l'hôpital Trousseau en 1896, dans le service de notre maître Netter, dont nous étions l'interne, contre des *épistaxis* sous forme de solution stérilisée à 5 pour 100 dans l'eau salée physiologique. Une injection à faible pression dans la narine saignante suffit presque toujours à

arrêter immédiatement l'hémorragie, même lorsque celle-ci a résisté aux autres moyens thérapeutiques.

Contre les *métrorragies*, l'emploi de la solution gélatinée donne fréquemment de bons résultats. Il exige, cependant, quelques précautions : la solution doit être additionnée d'antiseptiques, comme toutes les fois qu'elle sera abandonnée dans un milieu septique.

Au *niveau des téguments*, la gélatine réalise facilement l'hémostase, à la suite de plaies tégumentaires par exemple : de plus, elle fait adhérer l'épiderme décollé et accélère la cicatrisation.

Dans les *hématémèses*, l'application locale de gélatine par ingestion donne des résultats utiles : on peut renouveler, toutes les deux heures, l'absorption d'un liquide chaud additionné de deux feuilles de gélatine par exemple.

f) ***Action hémostatique à distance de la gélatine*** (22, 65, 200). — Dans les cas où l'hémorragie est localement inaccessible (hémoptysies, etc.), on peut utiliser les injections sous-cutanées de gélatine (solutions à 2 ou 5 pour 100 dans l'eau salée physiologique). Cette méthode est inoffensive, à la condition toutefois que l'on se serve de solutions convenablement stérilisées.

Nous l'avons utilisée dans des cas d'hémoptysies, d'hématémèses, d'hémorragies intestinales typhiques, de purpura, d'hémophilie, etc. On a même, depuis, utilisé avec succès les injections intra-veineuses que nous n'avions pas osé recommander chez l'homme, bien qu'elles ne nous aient donné expérimentalement aucune thrombose.

L'ingestion stomacale de gélatine a donné parfois de bons résultats, malgré sa transformation possible par les sucs digestifs.

C. — Action hémostatique du chlorure de calcium (22, 31, 65)

Le rôle du calcium dans le processus de la coagulation est connu depuis longtemps (Schmidt, Hammarsten, Arthus, etc.). Thérapeutiquement il a été employé dans l'hémophilie par Wright et par nous-même dans une série d'hémorragies inaccessibles, principalement dans les hémoptysies, les hématémèses, les hématuries, etc.

Bien qu'elle n'ait pas l'efficacité hémostatique de la gélatine ou du sérum, cette substance, facile à prendre et sans contre-indications, rend journellement de grands services : depuis nos recherches, elle est devenue

une véritable panacée en fait de médication hémostatique. Nous recommandons de petites doses, prises pendant quelques jours seulement; car les grosses doses semblent diminuer la coagulabilité du sang, au lieu de l'augmenter.

D. — Hémostatiques coagulants dérivés du sang (65, 158, 184, 187, 200).

Nous avons publié une série d'expériences relatives à l'utilisation, pour l'hémostase, de diverses substances, favorisantes de la coagulation et dérivées du sang, afin d'imiter le processus naturel et de fournir à l'organisme les éléments nécessaires à la constitution d'un caillot, rapide et solide. Nous avons étudié systématiquement la plupart des corps riches en plasmase que l'on peut se procurer facilement.

a) Le ***sérum***, riche en plasmase (au moins quand il est frais), a été étudié par nous en 1903 quant à ses effets hémostatiques locaux et généraux: il a, depuis, été préconisé, par P. E. Weil et est, actuellement, très souvent employé. Il est, d'ailleurs, probable que le sérum agit, non par un apport de plasmase (ainsi que nous l'avions pensé au début), mais par une action favorisante sur la plasmase du sang; en effet, la plasmase du sérum en disparaît très rapidement et ne se trouve généralement plus dans les sérums utilisés thérapeutiquement.

b) Nous avons étudié l'hémostase provoquée par du ***plasma sanguin oxalaté***, rendu, par là même, incoagulable, que nous faisions coaguler au moment voulu, au contact de la plaie, par simple addition de ***sels de chaux*** : l'hémostase, ainsi réalisée, nous a paru pratique et bonne.

c) La ***fibrine***, corps très riche en plasmase, nous a paru également susceptible d'applications pratiques. Nous nous sommes assuré, par la méthode du plasma fluoré ou oxalaté, de la richesse de la fibrine en plasmase ; sa forme filamenteuse est, d'autre part, essentiellement favorable à la coagulation; enfin, il s'agit d'un corps qui favorise la réparation ultérieure de la plaie vasculaire. Pratiquement, si l'hémostase est expérimentalement assurée par l'application, sur la plaie saignante, d'un paquet de fibrine, ce procédé est jusqu'à présent, encore peu usuel en raison des difficultés auxquelles on se heurte pour préparer une fibrine aseptique.

d) Nous avons étudié l'hémostase par des ***extraits leucocytaires*** qui ne nous a pas donné de très bons résultats. Des ***extraits d'hématoblastes*** séparés par centrifugation douce et, injectés sous la peau, ont paru

nous donner de très bons résultats dans un cas d'hémophilie, et supprimer les taches ecchymotiques, les gingivorragies incessantes et les ménorragies de la malade : de nouvelles recherches sont, d'ailleurs, en cours à cet égard.

e) Enfin nous avons étudié l'hémostase par *sérums activés*, grâce à divers procédés, *quant à leurs propriétés coagulantes*. Nous avons constaté, que, chez un animal saigné méthodiquement, il y a exaltation des propriétés coagulantes par une sorte de défense de l'organisme. Nous avons d'autre part, par injection de liquides anticoagulants (plasma de peptone, extrait anticoagulant de foie, etc.) obtenu des sérums exaltés dans le sens de leurs propriétés coagulantes ; nous continuons actuellement ces recherches.

E. — Action hémostatique des divers extraits opothérapiques (19, 33, 65, 200)

Les *extraits organiques* (et particulièrement l'*extrait de foie*, que nous avons étudié avec M. Gilbert) sont susceptibles d'augmenter notablement la coagulabilité générale du sang et d'agir comme activants de la coagulation (thrombokinases). L'application locale d'extraits hépatiques, spléniques peut arrêter une hémorragie. Depuis nos recherches, plusieurs extraits d'organes ont été utilisés avec succès (extrait hypophysaire notamment). Comme hémostatique général, les extraits hépatiques nous ont donné de beaux résultats dans différents cas, non seulement contre les hémorragies des hépatiques, mais aussi contre les hémoptysies des tuberculeux. Nous reviendrons sur ce sujet au chapitre de l'opothérapie.

F. — Recherches sur l'hémostase par l'adrénaline

Les extraits surrénaux et l'adrénaline, dont on connaît, depuis Olive et Schœfer, l'action vasoconstrictive et hypertensive énergique, ont été employés avec succès comme hémostatiques locaux, au niveau de certaines muqueuses.

On a tenté de les utiliser, dans les hémorragies viscérales et à distance: mais nous avons montré que cette méthode était défectueuse.

a) **Valeur hémostatique de l'adrénaline sur les hémorragies de différents viscères** (59, 60, 65 et thèse JOSSERAND, 1902). — Nous avons étudié, avec Josserand, une série de faits relatifs à l'action hémostatique de l'adrénaline. La

conclusion de nos expériences est que, si son action constrictive détermine une remarquable hémostase locale (au moins au début), au niveau de l'œil et des fosses nasales par exemple, il n'en est pas de même pour la plupart des organes viscéraux. Au niveau du poumon, du foie, de la rate, du cerveau, l'injection locale d'adrénaline ne provoque ni ischémie, ni hémostase, même temporaire, ni même de vasoconstriction. Les emplois de l'adrénaline en chirurgie viscérale sont donc très limités, voire même contre-indiqués. Il en est de même dans les cas d'hémoptysie ou d'hématémèse.

Depuis cette époque (1902), nos recherches ont été confirmées de différents côtés, notamment par Carl Wiggers (1909).

b) **Valeur hémostatique suivant les voies d'introduction** (59, 60, 65). — Nous avons, d'autre part, recherché la valeur hémostatique de l'adrénaline après injection intra-vasculaire, sous-cutanée, ou après ingestion.

L'injection vasculaire, qui détermine une énorme perturbation de la pression, un véritable coup de bélier à allure explosive, élève pendant quelques minutes, la pression sanguine de 10 à 17 cm. de mercure, avec une dose de 1 centième de milligramme seulement par kilogramme dans nos expériences. On conçoit tout ce qu'un pareil choc a de nocif vis-à-vis d'artères, souvent malades. Cette action vasoconstrictive générale dure, d'ailleurs, trop peu pour être utilisable, d'autant que l'hypertension ainsi développée tend à augmenter l'hémorragie.

L'injection sous-cutanée n'est généralement, aux doses usuelles, accompagnée que d'une faible modification vasoconstrictive ou hémostatique : une grande partie du produit est, semble-t-il, détruite avant résorption. On doit donc en injecter relativement beaucoup pour en obtenir quelque effet.

Il en est ainsi, bien davantage encore, de *l'ingestion par les voies digestives*, l'adrénaline étant détruite par oxydation ou transformée en majeure partie, avant de parvenir au vaisseau qui saigne.

Cependant certains cas ont été publiés d'hémostase réalisée par simple ingestion d'adrénaline (dans les purpuras notamment). Peut-être doit-on alors faire intervenir d'autres actions que la vasoconstriction, notamment, une action coagulante propre de l'extrait surrénal.

En résumé, l'adrénaline, admirable médicament hémostatique local pour l'œil, le nez, l'anus, etc., n'est à aucun titre, recommandable pour l'hémostase locale des différents viscères, non plus que comme hémostatique général. Ces recherches, confirmées depuis, ont contribué à fixer les indications et contre-indications thérapeutiques de l'adrénaline.

c) ***Différences d'action de l'adrénaline sur la pression suivant les voies d'introduction*** (60). — Ces recherches nous ont amené à préciser les différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies d'introduction.

Nous avons montré que, tandis que l'injection, chez le chien, de 1 centième de milligramme par kilogramme donne dans une veine périphérique, une élévation sphygmométrique de 10 à 17 cm. de mercure, son effet est à peu près nul dans la veine porte et, surtout, dans le bout périphérique d'une artère d'un membre; dans l'artère intestinale, une dose quadruple ne produit plus aucun effet sur la pression. Il se peut que l'adrénaline soit détruite ou neutralisée par son passage dans les tissus, dans le foie et les muscles notamment : il se peut aussi qu'elle soit arrêtée par la vasoconstriction des petits vaisseaux et que son action sur la pression soit, par là même, modifiée en raison de son immobilisation. Telle est l'interprétation que Putton a donnée de nos expériences. Gioffredi a, de son côté, vérifié l'action in vivo du foie sur l'adrénaline.

d) ***Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline*** (64). — La différence d'action de l'adrénaline, suivant qu'elle traverse ou non le réseau musculaire, nous a conduit à rechercher le rôle que joue le travail musculaire dans la destruction de cette substance. Nous avons reconnu qu'une dose, encore active par injection dans l'artère fémorale, ne l'est plus après électrisation et fatigue musculaire du territoire traversé. Cette expérience est en faveur d'un rôle exercé, directement ou indirectement, par l'activité musculaire sur la destruction rapide de l'adrénaline au sein des tissus, rôle peut-être en rapport avec l'action même de l'adrénaline sur cette activité.

CHAPITRE II

MEDICATION HÉMOPOIETIQUE

RESUMÉ GÉNÉRAL

La médication hématique est intimement liée à la médication hémostatique, qu'elle est souvent destinée à compléter. Aussi avons-nous été amené à étudier l'une comme complément de l'autre : car une fois l'hémorragie arrêtée, le premier problème clinique qui se pose est d'assurer la rénovation du sang. Plusieurs des médicaments que nous avons étudiés (le sérum d'animaux saignés en série, notamment), agissent, d'ailleurs, à la fois, comme médicaments hémostatiques et hémopoïétiques.

A. — Nous avons étudié, tout d'abord, la *thérapeutique générale de l'hémopoïèse* et montré par quels processus on peut stimuler les organes matriciels, la moelle osseuse notamment, afin de leur faire produire de nouveaux globules, par quels processus on peut ensuite les perfectionner et les faire se charger en hémoglobine. Nous avons montré que, à côté de cette *thérapeutique physiologique*, qui copie le processus normal de l'hémopoïèse, on doit faire une *thérapeutique pathogénique* qui s'attaque aux causes mêmes (infectieuses, toxiques, etc.) de la déglobulisation.

B. — Nous avons, d'autre part, appliqué à la thérapeutique clinique nos recherches sur l'activité humorale d'animaux mis dans la nécessité de faire, pour eux-mêmes, une hémopoïèse active, après une saignée notamment. Nous avons établi la technique de préparation du *sérum hémopoïétique* provenant d'animaux saignés et de leur moelle osseuse revivifiée. Nous avons enfin appliqué ces agents thérapeutiques au traitement de divers types cliniques d'anémie, en fixant les indications et contre-indications de cette médication dans les différents cas.

A. Théorie générale de la médication hématique (65, 200). — Nous avons, à plusieurs reprises, notamment dans un article de la Bibliothèque de Thérapeutique, développé nos idées sur la physiologie thérapeutique et les méthodes générales de cette médication.

La médication hématique peut chercher à rétablir l'équilibre globu-

laire, pathologiquement rompu, soit en empêchant la destruction anormale des hématies, soit en provoquant la formation d'hématies nouvelles.

a) La première méthode (*médication anti-hémolytique*) s'adresse à diverses substances qui protègent les hématies ou fixent les poisons hémolysants : tels sont, notamment, le fer, l'arsenic, la cholestérine : tels sont aussi le sérum normal et, plus particulièrement, certains sérums activés et exaltés en vue de la neutralisation des hémolysines (sérums anti-hémolytiques).

b) La seconde méthode (*médication hémopoïétique*), que nous avons plus particulièrement étudiée, a pour but de provoquer la formation de nouvelles hématies et de lutter ainsi contre le déficit globulaire : ainsi agissent l'arsenic, l'opothérapie médullaire, le sérum normal et, plus spécialement, certains sérums activés que nous avons introduits en thérapeutique.

Ces deux méthodes physiologiques ont principalement pour but de rectifier un fonctionnement défectueux et d'exalter certains processus normaux. Mais, si elles aboutissent à de remarquables médications symptomatiques, elles n'agissent pas sur la cause pathogène qui est à l'origine du trouble morbide et qui, en continuant ses effets, détruirait les hématies néoformées. Aussi la médication physiologique ne sera-t-elle définitive que si la cause véritable de l'anémie cesse spontanément ou si une *médication pathogénique* combat simultanément cette cause.

Par exemple, les *anémies post-hémorragiques*, une fois les hémorragies arrêtées, se réparent facilement par le seul effort régénérateur de l'organisme, lorsque les organes hémopoïétiques ne sont ni altérés par une autre cause, ni congénitalement insuffisants.

On peut, thérapeutiquement, aider à ce processus de réparation ; mais il est plus urgent encore de supprimer toute hémorragie nouvelle.

Dans les *anémies infectieuses*, souvent liées à un processus de déglobulisation aigu ou chronique (fièvre typhoïde, rhumatisme, paludisme, syphilis, tuberculose surtout), dans les *anémies parasitaires* (ankylostomiase, bothryocéphalose), dans les *anémies toxiques* (saturnisme, intoxication oxy-carbonée), on doit attaquer la cause pathogène par la médication appropriée (quinine, mercure, arsenic, thymol, etc.), plutôt que de pousser l'organisme à la confection de nouveaux globules qui seraient, à leur tour, détruits par l'infection ou l'intoxication persistantes. D'autres anémies, de cause endogène, sont d'origine rénale, hépatique,

digestive, gravidique et leur thérapeutique est, avant tout, la thérapeutique applicable aux lésions de ces organes.

Certaines *anémies graves*, dites *cryptogéniques*, ne sont encore rattachées à aucune cause évidente : il semble qu'une importance particulière doive être attribuée parfois à une fragilité, congénitale ou acquise, des organes hémopoïétiques. On s'efforcera alors d'agir thérapeutiquement

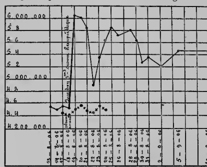


Fig. 30. — Action d'une injection de sérum hémopoïétique sur l'augmentation des hématies, lapin normal ayant reçu 9 cm³ de sérum hémopoïetique provenant d un autre lapin saigné la veille. La proportion d'hématies passe de 4 millions 5 à 6 millions; puis elle oscille et finalement se maintient à 5 millions 8, puis à 5 millions 4. La courbe témoin représente l'action nulle du sérum *normal*, provenant de la première saignée, du même animal.

sur la réparation même du sang : mais on échouera souvent lorsque l'anémie est aplastique et que les organes hémopoïétiques sont hors d'état de réagir aux excitants plus ou moins spécifiques.

Ainsi peut-on préciser dans quelle mesure la médication hémopoïétique (qui vise la stimulation physiologique des appareils matriciels du sang et est, par là même, utile pour activer la réparation) est à elle seule suffisante, ou doit être complétée par une médication pathogénique s'adressant aux causes mêmes de l'anémie. Si cette cause reste inaccessible, la médication symptomatique propre de l'anémie risque de rester palliative et transitoire plutôt que curative, les globules néoformés étant, à leur tour, détruits.

B. Processus de stimulation de l'hémopoïèse. — L'hémopoïèse a été surtout étudiée par nous lors du développement embryonnaire et lors de la réparation du sang.

a) ***Lors du développement embryonnaire,*** il se produit une poussée hémopoïétique du côté de différents organes (moelle osseuse, foie, rate). Cette poussée paraît liée à l'existence de substances stimulantes dont nous avons démontré l'existence dans le sang, dans la moelle et dans le foie embryonnaires. En effet, injectées à d'autres animaux adultes, elles provoquent, chez eux, une poussée hémopoïétique. Ces substances semblent

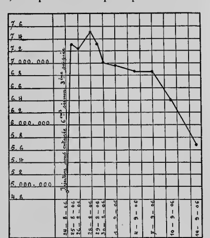


Fig. 34. — Action du sérum hémopoïétique sur l'augmentation du chiffre normal d'hématies. Lapin, ayant reçu 6 cm³ de sérum, provenant de la troisième saignée d'un lapin normal. Le chiffre des hématies monte de 4.954.000 à plus de 7 millions, se maintient voisin de ce chiffre et redescend ensuite progressivement, tout en restant encore supérieur à la normale après 12 jours.

particulièrement liées à la partie lipoïdique, soluble dans l'éther et les huiles, des extraits. On peut chercher à utiliser thérapeutiquement ces produits fœtaux.

b) ***Lors de la régénération du sang,*** après saignée par exemple, la moelle osseuse prend, on le sait, l'aspect fœtal du tissu en activité : de jaune, elle devient rouge : de riche en graisse, elle devient riche en cellules matricielles de la lignée hématogène, en pleine poussée régénérative : néanmoins, dans les circonstances normales, celles-ci n'abandonnent à la circu-

lation que des hématies suffisamment mûries et ne passent pas, elles-mêmes, dans la circulation.

Or nous avons montré que la moelle et le sérum sanguin des animaux saignés ont des propriétés stimulantes vis à vis du système hémopoïétique des autres animaux. Non seulement leur injection augmente le nombre des hématies circulantes, mais encore elle fait passer à la forme active les organes hématopoïétiques au repos.

Ici encore on peut utiliser, soit le sérum, soit le sang complet, soit l'extrait médullaire, soit sa partie lipoïdique.

On peut utiliser ces produits venant d'un animal d'une autre espèce. On peut aussi chercher à les faire préparer par un individu de même espèce, afin d'éviter certains accidents sériques.

Dans le premier cas (extraits médullaires ou sérum hémopoïétique hétérogène), il s'agit d'*hétéro-sérothérapie hémopoïétique*. Dans le second cas, on injecte au malade sous la peau ou dans les muscles plusieurs fois consécutives, le sang défibriné de sujets, ayant subi, à plusieurs reprises, de petites saignées et mis par là même en état d'activité hémopoïétique, il s'agit *d'iso-sérothérapie hémopoïétique*.

On peut enfin, suivant une ancienne coutume thérapeutique dont nos expériences montrent la raison d'être, traiter les anémiques par des saignées, ce qui réalise, somme toute, une *auto-sérothérapie hémopoïétique*.

C. Techniques de préparation et d'administration du sérum hémopoïétique. — 1° Le sang défibriné ou le sérum provenant d'un homme normal, préalablement mis en activité médullaire par plusieurs saignées successives, est évidemment le procédé de choix. Il réalise une *iso-sérothérapie*, supérieure à la transfusion massive (qui semble n'agir guère que par les substances stimulantes du sang transfusé). Mais son application clinique est exceptionnelle et doit être réservée aux cas graves. Par contre, elle évite, en grande partie, les accidents sériques ou anaphylactiques et donne le maximum d'effets thérapeutiques utiles : nous y avons eu maintes fois recours, dans des cas d'anémie pernicieuse, notamment.

2° Le sérum de petits animaux (lapins) mis en état d'activité hémopoïétique est celui qui nous a surtout servi pour étudier et mettre au point la méthode : par contre, la petite quantité de sang recueillie est trop minime pour permettre une utilisation pratique étendue. *A fortiori*, le sang fœtal, la moelle fœtale, la moelle d'animaux saignés en série ne peuvent-elles être utilisées dans la pratique courante.

3° Le sérum de grands animaux (cheval), mis en état d'activité hémopoïétique, est, pratiquement, le seul qui puisse donner lieu à des applications thérapeutiques de quelque ampleur.

Le sérum hémopoïétique de cheval, préparé suivant notre méthode, a fait l'objet, de divers côtés simultanément, d'applications industrielles étendues. Par là même, il a pu entrer dans la pratique courante, être utilisé dans les circonstances les plus diverses, et donner lieu, depuis plusieurs années déjà, à de multiples constatations cliniques quant aux résultats thérapeutiques qu'il produit.

La technique de préparation comprend : d'une part le choix des animaux : d'autre part leur préparation ; d'autre part enfin, la préparation du sérum.

a) ***Préparation des animaux.*** — Le choix des animaux est très important. Il est nécessaire, en effet, de n'employer que des chevaux capables de réagir aux saignées par une poussée hématique importante. Tout animal ne réagissant pas suffisamment ou ne réagissant plus doit être éliminé. Il arrive parfois, par exemple, qu'un cheval, qui s'était montré actif pendant longtemps, non seulement ne réagit plus, mais s'anémie même à un certain moment : il y aurait d'autant plus d'inconvénient à l'employer que son sérum, d'hémopoïétique qu'il était, peut alors devenir hémolytique.

Le plus souvent d'ailleurs, les animaux jeunes et vigoureux réagissent aux saignées périodiques avec une si grande activité qu'il est parfois nécessaire de continuer à les saigner périodiquement alors qu'on désirerait s'arrêter ; car, plusieurs fois, une interruption a provoqué des accidents de pléthore et de congestion (coups de sang), en rapport avec l'hyperactivité hémopoïétique de leur sang. Le mieux est de suivre constamment, par des numérations globulaires et par des pesées, la façon dont les animaux réagissent aux saignées successives et de n'utiliser que les animaux les plus actifs.

b) ***Préparation du sérum.*** — La préparation du sang et du sérum se fait suivant plusieurs procédés.

Pour conserver le sang total, on peut le dessécher rapidement. Le mieux est alors de le pulvériser, sous une forte pression, à travers de fins orifices, en très petites gouttelettes par l'insufflation d'une grande masse d'air chauffé ; il est ainsi projeté à plusieurs mètres dans une étuve à 37° et tombe immédiatement en poussière rouge, chaque gouttelette étant instantanément desséchée. Cette dessiccation est tellement instantanée que le

sang conserve ses propriétés et que, si on redissout dans l'eau, même plusieurs mois après, la poudre ainsi obtenue, le liquide se coagule comme le sang frais.

La préparation du sérum liquide se fait par la méthode des saignées aseptiques, telle qu'elle a été réglée dans les Instituts Sérothérapiques. On doit cependant, autant que possible, éviter toute chauffe du sérum dépassant 56°: des chauffes progressives, avec maintien intercalaire à l'étuve, permettent d'abaisser la température de tyndallisation et d'obtenir, pratiquement, un sérum stérile et peu chauffé.

c) Utilisation pratique du sérum. — On peut utiliser le sérum par voie veineuse, par voie sous-cutanée, par voie rectale et par voie buccale.

α. — La *voie veineuse* est réservée aux cas où l'on cherche à obtenir rapidement le maximum d'effets. Elle a l'avantage de supprimer les petits accidents locaux : mais elle ne met pas à l'abri d'accidents sériques plus ou moins tardifs : ces accidents n'ont, d'ailleurs, pas grande importance dans l'immense majorité des cas, s'il n'y a pas anaphylaxie par suite d'un traitement sérique antérieur. On injecte donc 10 à 20 cm³ de sérum par voie intraveineuse et on peut renouveler l'injection plusieurs jours de suite, à la condition qu'il n'y ait pas, entre deux injections successives, un intervalle supérieur à 15 jours.

β. — La *voie sous-cutanée* est particulièrement pratique. Nous l'utilisions seule au début; la crainte d'accidents sériques nous a fait la réserver aux cas où il est nécessaire d'agir activement et où, pour telle ou telle raison, la voie veineuse est impraticable.

γ. — La *voie rectale* est nettement moins active et l'on peut compter que l'on perd ainsi les neuf dixièmes de l'activité du produit : par contre, il semble bien qu'on ne la perde pas entièrement et qu'en augmentant les doses, on ait encore des résultats assez satisfaisants. Néanmoins, on doit s'assurer que le lavement est bien gardé et absorbé. On doit, d'autre part, ne pas utiliser ce mode d'administration dans les cas graves, légitimant le risque d'accidents sériques et nécessitant une action thérapeutique énergique et rapide.

δ. — Il en est de même pour la *voie gastrique*, plus atténuée encore, mais de beaucoup la plus facile à mettre en pratique et à faire accepter du malade. Cette voie sera employée sans aucun risque ; mais on se rappellera

que l'activité thérapeutique du produit est considérablement amortie par la traversée digestive.

En tous cas, on devra donner, pendant assez longtemps, le sérum *à jeun*, l'estomac étant vide et sans sécrétion chlorhydropeptique, dilué dans de l'eau salée physiologiquement. Le passage pylorique du sérum est alors

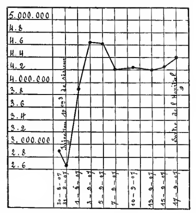


Fig. 32. — Anémie post-typhique (après hémorragies intestinales graves). Le chiffre globulaire monte brusquement de 2 728.000 à 4.662.000 et se fixe, après 17 jours, aux environs de 4.400.000.

rapide et l'absorption intestinale se fait avant qu'il y ait eu sécrétion, dans l'estomac ou l'intestin, de ferments capables de l'altérer.

La poudre se donne dans les mêmes conditions.

d) **Moelle osseuse en reviviscence.** — La moelle osseuse d'animaux saignés redevient rouge et active. On peut l'employer, pratiquement, pour déterminer une stimulation hémopoïétique. Dans nos expériences avec M[lle] Deflandre, la moelle osseuse d'animaux saignés en série a donné des augmentations globulaires considérables chez des anémiques et des tuberculeux.

La moelle osseuse embryonnaire a les mêmes propriétés et nous a donné, expérimentalement et cliniquement, les mêmes résultats. Pratiquement la moelle osseuse d'animaux jeunes est seule suscep-

tible d'entrer dans la pratique courante, bien que les résultats thérapeutiques en soient moins importants que celle d'animaux en hyperactivité médullaire.

D. Indications, contre-indications et résultats thérapeutiques du sérum hémopoïétique. — Le sérum hémopoïétique (de lapin, de cheval, de mouton) a été employé dans un très grand nombre de cas sous les diverses formes que nous venons de préciser :

1° Dans les *anémies post-hémorragiques* (hémoptysies, métrorragies,

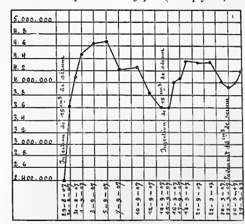


Fig. 33. — Anémie tuberculeuse traitée par le sérum hémopoïétique. L'injection de 15 cm³ a fait monter le chiffre globulaire de 2.400.000 à 4.600.000 ; un mouvement de descente fut deux fois enrayé, après 15 jours et un mois, par une nouvelle injection, puis par un lavement de sérum.

etc.), l'emploi du sérum hémopoïétique est particulièrement favorable. Il l'est d'autant plus que les organes érythroformateurs sont généralement sains et susceptibles d'entrer en réaction énergique sous son influence. En pareil cas, d'ailleurs, l'organisme normal réagit spontanément et fabrique lui-même des hémopoïétines de la même nature que celles dont nous relatons les effets thérapeutiques. C'est donc principalement dans les cas de réaction sanguine tardive ou déficiente qu'il y a lieu d'intervenir, par le processus physiologique même qui se trouve déficient et en four-

nissant, toutes formées à l'organisme, les substances qu'il devrait physiologiquement fabriquer. Tel est le cas chez les sujets anémiques, antérieurement ou périodiquement affaiblis par des hémorragies (règles surabondantes, fibromes, ulcères gastriques saignants, hémorroïdes). Le sérum offre, d'autre part, l'avantage d'avoir, à côté de sa valeur hémopoïétique, une valeur hémostatique et d'être ainsi doublement indiqué.

2° Dans les *anémies post-infectieuses*, on obtient aussi de beaux résultats. A la suite de la *fièvre typhoïde*, accompagnée ou non d'hémor-

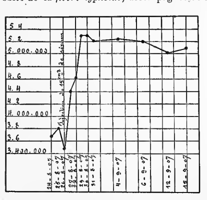


Fig. 34. — Anémie saturnine. Traitement par injection de 15 cm³ de sérum hémopoïétique de lapin. Le chiffre globulaire passe, immédiatement, de 3.600.000 à 5.200.000 et se maintient à ce taux.

ragie intestinale, l'anémie peut être rapidement combattue : dans un de nos cas, par exemple, les hématies montèrent, d'emblée, de 2 millions 7 à 4 millions 6 ; dans un autre, de 3 millions 5 à 5 millions 4.

Par contre, dans les infections où le processus hémolysant persiste, les hématies, néoformées sous l'influence du sérum, s'altèrent à leur tour et disparaissent : tel est le cas pour les *anémies tuberculeuses* où l'injection de sérum fait monter rapidement le nombre des hématies (fig. 33); mais où l'on assiste ensuite à une baisse progressive et cela, autant de fois que la répétition des injections donne de coups de fouet passagers à la régénération du sang. Ce résultat thérapeutique obtenu n'est alors que transitoire, tant que persiste la cause pathogène.

3° Dans les *anémies toxiques*, nous avons obtenu de beaux résultats à condition que la cause chronique d'intoxication soit supprimée : dans l'anémie saturnine (fig. 34), dans l'anémie oxycarbonée, le sérum hémopoïétique a des indications très nettes.

4° Dans les *anémies cryptogéniques*, de gravité diverse, il en est généralement de même. La médication active la prolifération hématique : mais l'amélioration, lorsqu'elle se produit, n'est encore que transitoire. Un fait que nous avons plusieurs fois remarqué pour les anémies pernicieuses est que, parfois, après une amélioration évidente et lors d'une nouvelle poussée de déglobulisation, la médication ne fait plus son effet, comme si les organes hémopoïétiques étaient impuissants ou du moins devenus inexcitables à ce stimulant physiologique.

Nous avons constaté des résultats de même ordre dans l'anémie pernicieuse après transfusion intra-veineuse et surtout après injection intramusculaire de sang humain, répétée plusieurs fois en série.

Dans les *anémies légères* et les *chloroses*, avec méïopragie prédominante du sang, les résultats sont souvent très bons. Ils doivent être alors complétés par l'administration de fer pour le perfectionnement des nouveaux globules en hémoglobine.

En *résumé*, le sérum hémopoïétique donne de remarquables résultats tant que les organes sanguiformateurs sont susceptibles de réagir. Ces résultats sont définitifs si le processus de destruction globulaire ne se continue pas. Ils ne sont que transitoires si les globules nouveaux sont attaqués à leur tour par les agents, connus ou inconnus, qui causent l'anémie. Ils sont peu remarquables, enfin, dans les anémies aplastiques, dans lesquelles les organes sanguiformateurs sont irrémédiablement déchus et ne réagissent pas à l'excitant physiologique que constitue le sérum d'animaux en hyperactivité sanguiformatrice.

CHAPITRE III

MÉDICATIONS CYTOPOIÉTIQUES

LE PROBLÈME THÉRAPEUTIQUE DES RÉGÉNÉRATIONS D'ORGANES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

A. — La méthode que nous avons donnée pour l'obtention du sérum hémopoïétique, par mise d'un animal en état de régénération active du sang, est une méthode générale que nous avons développée pour l'obtention de cytopoïétines relatives à différents organes. Nous avons cherché, notamment, à l'appliquer pratiquement au rein, au foie, aux surrénales, etc.

Pour le *rein*, nous avons utilisé, soit le rein fœtal, soit le rein en hyperplasie, prélevé au cours d'une régénération rénale consécutive à une néphrectomie unilatérale. Nous avons constaté, expérimentalement, qu'il se produit une substance stimulante de la prolifération rénale, qui, chez des animaux neufs, produit une prolifération cellulaire rénale intense. Cliniquement nous avons employé le rein fœtal ou le rein en régénération avec quelques beaux succès. Nous avons étudié, d'autre part, une série d'actions physiques, chimiques, biologiques sur la vitesse et l'intensité de la régénération rénale après néphrectomie unilatérale.

Pour le *foie*, la provocation de l'organe à l'hyperplasie est obtenue par larges résections de l'organe : ici encore on assiste à des régénérations étonnantes et à des améliorations cliniques notables dans les cas de cirrhose.

Il en est de même pour les *surrénales*, la *thyroïde*, etc.

B. — A côté des cytopoïétines spécifiques, propres à tel et tel organe, nous avons étudié, dans un but d'application directe, les effets d'une série de substances sur la prolifération cellulaire.

Nous avons, notamment, étudié l'action de divers **agents physiques**. Les *rayons X*, notamment, à très faibles doses, nous ont montré une action proliférative nette sur le rein en régénération après néphrectomie unilatérale.

Parmi les *agents chimiques*, nous avons étudié, notamment, l'action cytopoïétique de la cantharidine, du scarlach-roth, des nucléinates, de l'arsenic, du phosphore, action réelle, susceptible d'applications thérapeutiques.

Parmi les *agents physiologiques*, nous avons étudié l'action de l'adrénaline sur la réparation osseuse ; de l'hypophyse sur la régénération du rein ; des extraits fœtaux et placentaires ; de différents sérums activés, etc.

Ces recherches thérapeutiques, très délicates bien que très importantes par leur but, relatives aux processus capables d'activer la régénération d'un organe lésé et, par là même, d'en rétablir définitivement les fonctions, sont poursuivies par nous depuis nombre d'années avec diverses techniques : elles ont déjà donné lieu à diverses applications cliniques.

Le *problème thérapeutique des régénérations d'organes* est, pour nous, un des plus importants qui se posent et exige une série de recherches longues et minutieuses.

A. — Cytopoïétines spécifiques

Nous avons étudié surtout les néphropoïétines, les hépatopoïétines, les surrénopoïétines (à côté des hémopoïétines dont nous avons précédemment parlé).

1° Néphropoïétines (112, 118). — Nous avons utilisé, d'une part, les reins de fœtus ; d'autre part le rein en hyperplasie provoquée ; d'autre part enfin le sérum d'animaux en état de régénération rénale.

a) ***Reins de fœtus.*** — On peut utiliser la poudre obtenue par dessiccation de reins de fœtus : nous employons les fœtus de veau ou d'agneau recueillis fraîchement à l'abattoir. La poudre est donnée pendant dix jours de suite, à la dose de 0 gr. 25. Expérimentalement, l'injection de ces extraits nous a donné une hypertrophie considérable du rein (page 65). Nous avons montré, avec Lelièvre, la richesse de l'organe en parties proliférées et en karyokinèses.

b) ***Reins en hyperplasie.*** — Nous avons utilisé des reins de lapin à qui nous avions fait subir, un certain temps auparavant, une néphrectomie unilatérale par voie lombaire : le rein restant entre en hyperplasie, de telle sorte qu'il augmente, habituellement, ses dimensions de 1/3 environ en dix à quinze jours (page 66). Si on prélève l'organe après quinze jours, on trouve de nombreux signes de prolifération cellulaire.

C'est cet organe desséché ou son extrait glycériné que l'on conserve et que l'on utilise thérapeutiquement : nous donnons une dose de 0 gr. 10 de poudre par jour, pendant dix jours environ.

c) ***Sang d'animal en hyperplasie rénale.*** — Enfin, les animaux précé-



Fig. 35. — Rein de Cobaye 15 jours après l'administration de 0 gr. 50 d'extrait de rein fœtal d'agneau. Prolifération nucléaire des tubes ; cellules à 7 noyaux (A), à 5 noyaux (B), à 4 noyaux (C).

dents étant sacrifiés par saignée, on constate que leur sang agit de la même manière que les extraits rénaux et provoque, lui aussi, des phénomènes intenses de prolifération cellulaire. Il est bon, cependant, de se



Fig. 36. — Cobaye sacrifié 18 jours après ingestion d'extrait fœtal de rein d'agneau. Trois karyomitoses dans un même tube vecteur. Phase du spirème à droite ; les figures supérieures et inférieures possèdent un centrosome et des connectifs achromatiques.



Fig. 37. — Même animal : tube urinifère avec cellules à 2, 3 et 12 noyaux.

rappeler les inconvénients des injections sériques et de n'utiliser cette troisième méthode qu'avec réserve et discernement.

Cette méthode thérapeutique diffère des méthodes d'opothérapie rénale en ce qu'elle a pour but, non de combattre l'intoxication urémique (comme le sang de veine rénale), ni d'exciter le fonctionnement défectueux

du rein, mais surtout de stimuler la *régénération anatomique* du rein, afin de lui faire produire des glomérules et des tubes filtrants neufs, susceptibles de remplacer les éléments altérés. Cette méthode vise donc à la régénération du rein lésé.

Or la régénération est le seul procédé capable de prétendre à une guérison totale : car l'organe déchu ne reviendra à un fonctionnement définitif que s'il se reconstitue anatomiquement ou si ses parties restées saines s'hypertrophient. Il s'agit donc là d'une thérapeutique véritablement curative, à la condition toutefois que les mêmes causes, qui ont altéré une première fois le rein, ne persistent pas et n'altèrent pas, à leur tour, les parties régénérées.

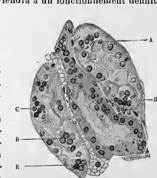


Fig. 38. — Rein de Cobaye, 18 jours après l'administration d'extrait fœtal d'agneau. Deux tubes urinifères sont séparés par un tube vecteur. Prolifération considérable : cellules à 5 noyaux (D et E), à 7 noyaux (A et C), à 10 noyaux (B).

Dans le cas où l'organe altéré n'est guère susceptible d'une régénération active, la thérapeutique néphropoïétique échouera probablement : la seule thérapeutique curative consisterait alors à greffer un organe sain emprunté à un autre organisme de même espèce.

Ces restrictions expliquent les différences d'action de la médication néphropoïétique suivant les cas :

Dans une première catégorie de cas (la plus nombreuse), il n'y a pas d'amélioration évidente : les fonctions rénales restent défectueuses et la régénération ne paraît pas se faire.

Dans une deuxième catégorie par contre, il y a amélioration nette. Les phénomènes morbides rétrocèdent : l'albumine diminue ou cède ; l'élimination urinaire se fait mieux ; les troubles de petite urémie disparaissent. Mais, après quelque temps (un ou deux mois), les phénomènes reparaissent, parce que les causes d'altération persistent et altèrent, à leur tour, les éléments néoformés. Nous avons ainsi observé plusieurs cas dans lesquels les troubles d'insuffisance rénale ont disparu et l'albumine est tombée à 0, mais pour un temps seulement.

Enfin, dans une troisième catégorie, qui comprend les cas les plus

remarquables, mais les plus rares, il y a disparition définitive des accidents, des œdèmes, des céphalées, de l'albumine.

Dans un cas, notamment, l'albumine, considérable (8 gr.) et qui durait depuis plus de six mois, monta, les premiers jours du traitement, jusqu'à 12 grammes ; mais, après cette première semaine, elle diminua progressivement à 10 gr., puis 8, 6, 2 gr., 0 gr. 50 et disparut complète-

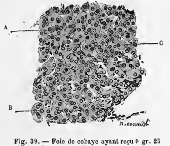


Fig. 39. — Foie de cobaye ayant reçu 0 gr. 25 de foie embryonnaire d'agneau pendant 6 jours.
Le nombre des éléments cellulaires s'est beaucoup multiplié : nombreuses cellules à noyaux multiples. A B C.

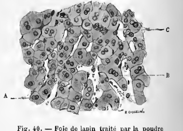


Fig. 40. — Foie de lapin traité par la poudre de foie en régénération : lapin sacrifié 15 jours après ingestion de poudre de foie hyperplasié, provenant d'un autre lapin sacrifié 15 jours après résection partielle du foie.
Multiplication nucléaire évidente : cellules à noyau double (A), triple (B), et même à dix noyaux (C).

ment ; le malade, suivi pendant toute une année, ne présentait plus d'albumine, cependant, à la suite d'une grippe, puis de fatigue, il eut un léger louche d'albumine, qui disparut de lui-même, mais qui était la preuve de la persistance d'une certaine fragilité rénale. La dose absolue avait été, quotidiennement, de 0 gr. 25 de poudre de rein de fœtus (veau) pendant huit jours, en deux séries.

Dans un autre cas, la poudre de rein régénéré (prélevé chez un lapin quinze jours après néphrectomie), nous a donné aussi de beaux résultats définitifs ; il s'agissait d'une albuminurie de deux grammes, de cause inconnue, existant depuis près d'un an et qui disparut entièrement.

2° **Hépatopoïétines** (114). — D'après la technique générale que nous avons exposée, on peut utiliser les extraits de foie régénéré (après résec-

tion étendue du foie) ou, plus facilement, les extraits de foie fœtal, en vue de provoquer une intense prolifération des cellules hépatiques : de fait on observe, ainsi, d'intenses proliférations cellulaires se traduisant par une hyperplasie générale de l'organe, dont le poids augmente en moyenne de 20 à 40 p. 100.

Cliniquement, sur des foies dégénérés ou sclérosés, on peut provoquer une hyperplasie d'ordre thérapeutique, analogue à l'hyperplasie du foie qu'on observe dans les cirrhoses en voie de guérison.

Nous avons ainsi obtenu, plusieurs fois, de remarquables résultats. Dans un cas notamment, la diurèse, qui n'avait pas eu lieu après l'administration de foie frais, fut manifestement augmentée par la poudre de foie régénéré : l'ascite qui nécessitait une ponction tous les 10 jours environ, ne se reproduisit plus : l'état général s'améliora beaucoup et le malade fut capable de reprendre sa vie antérieure et son métier.

B. — Le problème thérapeutique des régénérations d'organes

En dehors de la méthode générale des cytopoïétines, nous nous sommes constamment préoccupé du problème thérapeutique des régénérations d'organes.

Il est, en effet, de toute évidence que, lorsqu'un organe est définitivement lésé, on ne peut attendre de guérison définitive que de sa régénération hyperplasique (en l'espèce, plus facile à obtenir que la greffe d'un nouvel organe et plus susceptible de proliférer ultérieurement). Or des recherches auxquelles nous nous sommes livré font connaître maints facteurs d'actions capables de provoquer l'hyperplasie régénératrice d'un organe.

A) Action cytopoïétique de divers agents physiques. — Parmi les agents physiques, nous avons étudié certains agents mécaniques, la chaleur, la lumière et les rayons X.

Des *corps étrangers inertes*, mis au contact des tissus, provoquent des proliférations épithéliales si intenses qu'elles nous ont donné parfois des figures pseudo-néoplasiques avec végétations et proliférations adénomateuses (pages 49 et 55).

Nous verrons aussi l'influence du *stimulus mécanique* sur l'activité

réparatrice et la forme des parties régénérées. Nous verrons notamment l'action des méthodes kinésithérapiques sur la mécanomorphose régénératrice : le *massage*, la *mobilisation* constituent de puissants agents cytopoïétiques, en même temps qu'ils provoquent le modelage morphologique des nouveaux tissus.

La *chaleur*, la *lumière* (rayons ultra-violets) ont à très faibles doses une action cypoïétique nette, bientôt contrebalancée par une action empêchante inverse prédominante.

Il en est de même pour les rayons X. Nous avons montré par exemple, que, si l'on irradie très faiblement le rein restant chez des lapins néphrectomisés d'un côté, ce rein s'hyperplasie plus fortement que celui de témoins néphrectomisés d'un côté, mais non irradiés.

B. Action cytopoïétique de divers agents chimiques. — Très nombreux sont les agents chimiques, capables à faible dose de stimuler la prolifération cellulaire. Comme exemples d'actions cytopoïétiques, nous citerons nos recherches sur la cantharidine, sur l'iodoforme, sur le scarlach-roth.

Nous avons constaté notamment une action très nette d'accélération du travail de cicatrisation des plaies du foie et du rein sous l'influence de la *cantharidine* à faible dose, de la *lécithine*, de l'*iodoforme*, etc.

On sait que le *scarlach* a été employé avec succès pour la cicatrisation des plaies cutanées et que l'injection d'huile au scarlach a même pu provoquer, expérimentalement, une prolifération épithéliale très intense, d'allure presque néoplasique. Nous avons recherché son action sur la croissance des viscères et constaté que l'absorption de scarlach produit, expérimentalement, au niveau du foie, une augmentation intense de poids : par exemple, des lapins ayant absorbé du scarlach, ont présenté des foies de 145 gr. et de 125 gr.

Cliniquement, nous avons administré du scarlach à des cirrhotiques et obtenu, dans plusieurs cas, des signes non douteux, sur les pièces anatomiques, de régénération hépatique.

C. Action cytopoïétique de divers agents biologiques. — Nous avons étudié l'influence thérapeutique sur la croissance et la réparation cellulaires d'une série de produits biologiques.

Action du sérum, du plasma, etc. sur la réparation des plaies. — Nous avons eu, maintes fois, l'occasion d'étudier l'action très nette du sérum

au niveau des plaies des téguments, du péritoine ou de différents viscères. Cette action, cicatrisante et réparatrice, témoigne du rôle du sérum, même normal, comme stimulant cellulaire général.

Nous avons cherché à renforcer cette stimulation en utilisant le sérum d'animaux jeunes, en pleine croissance cellulaire, le sérum d'animaux ayant été obligés à des réparations tissulaires, etc.

Nous avons, par exemple, employé au pansement de plaies cutanées (et pour faciliter leur épidermisation) le sérum et la macération de peaux ayant subi une série de scarifications et ayant réparé rapidement ces multiples plaies linéaires.

Action du jaune d'œuf, du liquide séminal, etc. — Nous avons recherché, de même, l'action de produits physiologiquement destinés à la nutrition cellulaire de l'embryon (jaune d'œuf, laitance), des éléments spermatiques, etc. Ces divers produits ont présenté une action très favorable ; le liquide séminal notamment s'est montré un remarquable milieu de conservation et de prolifération cellulaires.

Influence de l'adrénaline sur la réparation osseuse et l'évolution du cal (149). — L'adrénaline, déjà employée par Bossi pour le traitement de l'ostéomalacie nous a paru susceptible de favoriser la réparation osseuse et de raccourcir la consolidation du cal, propriétés utilisables dans le traitement des fractures.

Pour démontrer expérimentalement cette influence, nous avons, avec M. Slavu (de Bucharest), trépané des rondelles de tibia que nous avons réimplantées : les animaux, traités par l'adrénaline et comparés aux témoins après 18 et 23 jours, présentaient un cal nettement plus avancé, puisque les rondelles d'animaux traités étaient entièrement consolidées, tandis que celles des témoins avaient encore une certaine mobilité.

Histologiquement, la différence a consisté surtout en ce que les lacunes médullaires du nouvel os étaient plus nombreuses et plus petites chez l'animal traité et que leur contenu (ostéoblastes, vaisseaux) paraissait plus développé. D'autre part, la substance osseuse occupait plus de place et était plus organisée dans le cal de l'animal adrénalisé. Les cellules osseuses, dérivées des ostéoblastes, étaient, notamment, beaucoup plus abondantes.

Ces recherches, susceptibles d'applications thérapeutiques au traitement des fractures et des défauts de consolidation, ont fait, depuis, l'objet de plusieurs travaux.

Action des extraits hypophysaires, thyroïdiens, surrénaux, etc. sur l'hyperplasie compensatrice du rein. — Nous avons cherché à préciser l'action des principaux extraits d'organes (reins, surrénales, etc.) sur l'hyperplasie compensatrice du rein après néphrectomie. L'hypophyse surtout nous a donné, à cet égard, des résultats intéressants qu'il y a lieu de rapprocher du gigantisme hypophysaire.

Par contre, les liquides excrémentitiels tels que la bile et surtout l'urine ont (au moins à certaines doses) une action nettement empêchante.

Ces recherches sont poursuivies dans différentes directions, surtout par renforcement des processus naturels, tel ou tel organe sain étant mis dans les conditions physiologiques où il doit se régénérer ou s'hypertrophier.

L'importance même du but à poursuivre doit faire poursuivre ces recherches, malgré les difficultés de tous ordres et la complexité des phénomènes observés.

CHAPITRE IV

OPOTHÉRAPIE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nos recherches sur l'opothérapie se sont poursuivies depuis 1895, date de nos premiers travaux, avec le Pr Gilbert, sur l'opothérapie hépatique (que nous avons introduite en thérapeutique).

a) Nous avons donné, dans son ensemble, une ***théorie générale des actions opothérapiques***. Celles-ci sont, en effet, diverses suivant l'extrait utilisé. Certains produits (tels que la pepsine ou la pancréatine) sont susceptibles d'une action chimique, se manifestant aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. D'autres n'agissent que sur l'organisme vivant (adrénaline) par une action physiologique élective sur tel ou tel appareil. D'autres enfin n'agissent que par une stimulation de l'organe homologue ou d'un organe synergique (hormones) et nécessitent, par là même, pour produire leur effet, l'intégrité de cet organe. Il en résulte des indications générales différentes.

b) Nous avons étudié, dans leurs détails, les ***formes médicamenteuses***, un peu particulières, que l'on peut donner aux produits animaux, en raison de leur conservation difficile, de leur altérabilité et des accidents toxiques, anaphylactiques, ou infectieux qu'ils seraient susceptibles de provoquer.

c) Nous avons étudié particulièrement diverses ***opothérapies*** :

L'*opothérapie hématique* a été étudiée sous une série de formes nouvelles (fibrinogène, fibrine, plasma fluoré, puis calcifié ; sérum ; extraits leucocytaires, plaquettes, etc.) et aussi après diverses préparations physiologiques (sérums hémopoïétiques, etc.) précédemment étudiés.

En *opothérapie digestive*, nous avons précisé les indications de l'*opothérapie gastrique* et de l'*opothérapie entérique* que nous avons les premiers employée, avec M. Gilbert.

L'*opothérapie hépatique* a été utilisée, dès 1896, avec M. Gilbert, dans les affections hépatiques où la cellule du foie n'est pas encore

déchue fonctionnellement et peut réagir à l'excitant physiologique que l'extrait de foie constitue pour elle; dans le diabète, principalement dans le diabète avec insuffisance hépatique; contre les hémorragies et notamment contre les hémoptysies.

Nous avons enfin précisé les indications de *l'opothérapie pancréatique*, indications dans les maladies du pancréas d'une part, dans le diabète, d'autre part; et préconisé un véritable opo-diagnostic. Citons enfin de multiples recherches sur les extraits thyroïdiens, surrénaux, hypophysaires, etc., mentionnées dans notre livre sur l'opothérapie (1910).

A. Théorie générale des actions opothérapiques. Indications et contre-indications générales (32, 33, 158). — Nous nous sommes, à maintes reprises, préoccupé des divers modes d'action des produits opothérapiques.

A côté de produits agissant à la manière de corps chimiques et de ferments, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* (pepsine, pancréatine), d'autres produits agissent uniquement *in vivo* sur les fonctions de l'organisme. Parmi ceux-ci, les uns ont une action physiologique directe (adrénaline, thyroïdine), tandis que les autres n'agissent que par l'intermédiaire d'organes similaires ou synergiques, qu'ils excitent et dont ils stimulent les fonctions normales.

Parmi les *agents homo-stimulants*, nous avons étudié l'action des extraits de foie sur la cellule hépatique. Parmi les agents *hétéro-stimulants*, nous avons étudié l'extrait de pancréas agissant sur le foie, l'extrait d'intestin agissant sur le pancréas avec une spécificité plus ou moins grande.

Cette théorie générale, que nous avons développée en 1898 avec le Pr Gilbert dans notre rapport au Congrès de Montpellier, a été adoptée, depuis, de différents côtés, par Hallion notamment; elle a été confirmée et précisée par les belles recherches de Bayliss et Starling qui ont donné le nom d'hormones à ces substances stimulantes.

Nous avons, depuis cette époque, appelé l'attention sur la stimulation déterminée par les extraits d'organes, non plus sur les fonctions physiologiques, mais sur le développement anatomique même des tissus. Nous avons montré, notamment, que la prolifération cellulaire peut être favorisée par des substances cytopoïétiques qui, elles aussi, sont homo-stimulantes ou hétéro-stimulantes, agissant tantôt sur la glande similaire (extrait hépatique fœtal agissant sur le développement du foie), tantôt sur une autre glande (extrait d'hypophyse sur la régénération du rein; adréna-

line agissant sur le squelette, etc.). Nous avons vu, d'autre part, qu'on obtient des cytopoïétines beaucoup plus énergiques en employant les extraits d'organes en hyperfonctionnement et en hyperplasie.

Nous avons montré également que ces mêmes stimulines peuvent être empruntées à l'organisme fœtal et avons préconisé une **opothérapie fœtale**. Nous avons été conduit, par là-même, à préconiser une **opothérapie cytopoiétique** dont nous avons précédemment parlé.

Les *indications* des médicaments opothérapiques varient, naturellement, suivant le mécanisme de leur action.

Les produits à action chimique ou physiologique propre pourront être utilisés, comme les autres médicaments d'origine chimique ou végétale, dans les cas où leur action pharmacodynamique paraîtra indiquée, notamment lorsque leur sécrétion physiologique paraîtra insuffisante ou déficiente.

Par contre, les indications des stimulines fonctionnelles ou hormones sont subordonnées à la manière de réagir des organes, homologues ou synergiques, qu'elles ont pour mission d'exciter. S'agit-il d'organes simplement déficients, mais encore capables de fonctionner activement, les stimulines auront un rôle éminemment utilisable et donneront un coup de fouet à leur fonctionnement. S'agit-il, par contre, d'organes déchus, incapables de réagir à l'excitant, la stimulation ne sera pas plus efficace que ne l'est la digitale vis-à-vis d'un myocarde dégénéré. Enfin s'agit-il d'organes hypertrophiés et hyperfonctionnants, leur stimulation sera, non seulement inutile, mais nuisible et de sens opposé à l'action thérapeutique cherchée. Ainsi l'opothérapie hépatique, efficiente vis-à-vis d'insuffisances hépatiques légères, inefficace vis-à-vis de déchéances accentuées du foie, sera contre-indiquée dans les cas d'hyperhépatie.

Les indications et contre-indications générales des méthodes opothérapiques sont, par là même, subordonnées au degré d'insuffisance, de déchéance ou d'hyperactivité, fonctionnelle ou anatomique, des différents organes.

B. Opotechnique générale (n°s 32, 33, 47, 158). — Nous avons, à maintes reprises, étudié les techniques de préparation des extraits d'organes.

Il y a d'abord lieu de se préoccuper, autant que possible, du *choix et de la préparation des animaux* dont on veut utiliser les organes. En effet, pour un même produit, il y a de grandes différences suivant l'espèce animale, l'âge, l'état de fonctionnement des glandes et leur entraînement

physiologique, l'état de réaction à des processus divers exaltant leur activité. Nous avons indiqué, notamment, la nécessité d'activer le pancréas avant d'en extraire les ferments digestifs, la nécessité de mettre en activité la moelle osseuse avant de l'utiliser comme hémopoiétique.

Nous avons, d'autre part, étudié, avec MM. Gilbert et Choay, les *techniques de préparation et de conservation des extraits d'organes*. Nous avons étudié leurs préparations fraîches (macération), ou conservées à l'état sec (procédés divers de dessiccation), ou liquides (filtration, tyndallisation). Nous avons décrit, avec M. Gilbert, un procédé nouveau de stérilisation par *tyndallisation chimique*, l'organe étant stérilisé en milieu acide, puis neutralisé et réacidifié à nouveau, après passage intercalaire à l'étuve pour faire fructifier les spores non encore attaqués : l'antiseptique employé est l'acide chlorhydrique, qui peut rester ensuite sans inconvénient dans l'extrait sous forme de chlorure de sodium inoffensif ou être éliminé par dialyse.

Nous avons, d'autre part, comparé la préparation, le rendement et l'action, physiologique ou thérapeutique, des extraits totaux et des extraits partiels dans les divers solvants (eau, alcool, solutions alcalines, éther, huiles, etc.). Ces extraits divers nous ont permis d'isoler les albumines, les nucléines, les lipoïdes, etc. Nous avons ainsi étudié, pour divers organes (le foie et le cerveau notamment), les extraits huileux comprenant les lipoïdes dont on a récemment à nouveau préconisé l'emploi. Nous avons cherché à solubiliser les extraits par l'intermédiaire de divers ferments (pepsine, papaïne, trypsine) : plusieurs de ces extraits (extraits papaïniques, etc.) ont été employés pratiquement depuis nos recherches.

Nous avons enfin comparé les diverses voies d'administration (voies gastrique, rectale, sous-cutanée, etc.), quant à leur efficacité, à l'altérabilité des produits, aux inconvénients de leur absorption, etc.

C. Opothérapie hématique (158, 184, 187, 200). — Nous avons étudié certains produits, dérivés du sang et nouveaux en thérapeutique.

a) **Fibrinogène.** — Nous avons, avec Chassevant, utilisé dans un cas d'hémophilie familiale, en injections sous-cutanées, des préparations de fibrinogène : du sang de cheval, recueilli aseptiquement, et rendu incoagulable par addition de fluorure, était précipité par addition de 15 p. 100 de chlorure de sodium : le précipité essoré, lavé, redissous dans une solution saline étendue, était injecté, sous la peau ; il nous a paru nettement espacer et diminuer les hémorragies spontanées et les

hémarthroses : malheureusement, cette préparation ne se conserve pas et coagule spontanément au bout de quelques jours.

b) **Fibrine.** — Nous avons utilisé la fibrine comme source de plasmase et en raison de son état filamenteux, en tant qu'*hémostatique local.* Le sang est défibriné en vase stérile, puis lavé ; la fibrine séchée est obtenue en filaments ou réduite en poudre fine. Nous l'avons employée localement pour saupoudrer les plaies qui saignent et servir d'amorce plasmatique à la coagulation. Expérimentalement en effet, cette fibrine accélère nettement la coagulation d'un plasma salé, fluoré ou oxalaté, lorsqu'on le calcifie à nouveau. Mais, pratiquement, la fibrine est encore assez difficile à obtenir aseptique.

Nous avons employé aussi la fibrine pour accélérer le travail de réparation des plaies, en nous appuyant sur nos expériences relatives à l'organisation de la fibrine dans le péritoine (page 48).

c) **Plaquettes.** — Nous avons étudié, d'autre part, l'action d'un extrait de plaquettes, préparé par centrifugation molle de plasma oxalaté ; le plasma opalescent est alors décanté ; on peut, ensuite, le centrifuger énergiquement pour rassembler les plaquettes. Nous avons utilisé ces plaquettes, en injection, dans un cas de néphrite hématurique, dans un cas de purpura, dans un cas d'hémophilie, avec de bons résultats : ces essais, non encore terminés, sont, en partie, inédits.

d) **Extraits leucocytaires.** — Nous avons étudié les extraits leucocytaires, obtenus par divers procédés ; mais leur action sur la coagulation ne nous a pas donné les résultats cherchés. Vis-à-vis des infections, nous avons obtenu de curieux résultats, non encore publiés d'ailleurs, avec le pus aseptique obtenu par injection térébenthinée.

e) **Sérum normal.** — Le sérum normal, sec ou liquide, a été utilisé par nous en une série de circonstances. Nous avons étudié son rôle vis-à-vis de la coagulation et comme médicament hémostatique (page 192) ; nous avons, d'autre part, cherché à obtenir des sérums hémostatiques renforcés, par différents artifices (page 193). Nous avons, enfin, étudié l'action hémopoïétique du sérum, et plus particulièrement, insisté sur son activation par divers artifices techniques capables d'exciter la rénovation sanguine (page 200).

Nous avons étudié l'action des divers produits sanguins, vis-à-vis des infections locales et générales, sur la réparation locale des plaies, etc Nous

avons attiré l'attention sur l'emploi du sérum, frais ou desséché, dans les *gastro-entérites*, les *entérites chroniques*, comme une sorte de pansement local; dans les *hyperpepsies* où l'on peut chercher à utiliser leur propriété antitryptique. Nous avons enfin utilisé le sérum normal comme *tonique général*, réalisant une stimulation intense et diffuse des différentes défenses de l'organisme.

A côté de l'opothérapie hématique, nous avons étudié l'*opothérapie médullaire*. Nous avons, ici encore, insisté sur la nécessité de n'utiliser, en opothérapie, que des organes actifs : la moelle fœtale, la moelle rouge des animaux en rénovation sanguine, la moelle rouge des animaux soumis à une infection légère sont seules susceptibles de provoquer une stimulation efficace de l'organe correspondant et de provoquer une poussée proliférative utile, dans les anémies comme dans les infections.

D. Opothérapie gastrique(142, 143, 158). — Nous avons précisé les modes d'action et les indications de diverses préparations gastriques.

Nos recherches expérimentales (page 75) nous avaient conduit à cette conclusion que la muqueuse gastrique a, simultanément, une sécrétion digestive et une sécrétion interne. A cet égard, les figures histologiques, que nous avons observées avec Lelièvre, montrent une disposition très suggestive des cellules bordantes, qui sont polarisées autour des vaisseaux comme autour des voies d'élimination.

Nos recherches thérapeutiques nous ont montré, de même, que, si, parmi les produits opothérapiques dérivés de l'estomac, certains agissent par la présence de ferments digestifs (pepsine, etc.), actifs aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, d'autres agissent (en l'absence de pepsine active, et uniquement *in vivo*), par la stimulation qu'ils exercent sur le fonctionnement de la muqueuse (extrait gastrique; suc inactif d'estomac de porc isolé). Il y a donc lieu de distinguer, d'une part, des préparations de pepsine active, ou des sucs gastriques actifs *in vitro;* d'autre part, les extraits de muqueuse ou les sucs gastriques, inactifs, *in vitro;* et cependant capables, *in vivo*, de produire une stimulation utile de la muqueuse.

Les *indications* de ces diverses préparations sont, par là même, différentes. S'il s'agit de traiter une muqueuse gastrique incapable de sécrétion, seuls les médicaments du premier groupe peuvent donner un résultat, en produisant, dans l'estomac comme dans un vase inerte, une digestion directe des aliments. S'il s'agit, au contraire, de régulariser le fonction-

nement troublé d'une muqueuse gastrique (non déchue physiologiquement, mais arythmique ou inhibée) les médicaments du deuxième groupe sont indiqués, même dans des cas où ceux du premier groupe seraient contre-indiqués (si, par exemple, il y a hypersécrétion habituelle, mais arythmique).

Nous avons, d'autre part, appelé l'attention sur la nécessité de tenir compte, dans la prescription de la pepsine, de certains faits physiologiques fondamentaux. On sait que la pepsine n'agit qu'en milieu acide ; on doit donc chercher à réaliser, dans le milieu où elle doit agir, sa réaction optima (2 p. 1000 environ). Or si, en milieu acide, seule la pepsine agit, la pancréatine n'agit, par contre, qu'en milieu alcalin, et est immédiatement détruite en milieu acide. La pepsine et la pancréatine ne peuvent donc être prescrites simultanément, comme on le fait si souvent encore. Enfin les préparations alcooliques de pepsine d'une certaine concentration sont, elles aussi, illogiques puisque la pepsine est alors altérée par l'alcool.

E. **Opothérapie entérique** (32, 33, 158). — Avec le Pr Gilbert, nous avons les premiers, dès 1898, utilisé l'opothérapie entérique : nous avons constaté, chez certains intestinaux, dans certaines diarrhées et certaines constipations, dans certaines entérites muco-membraneuses, l'action favorable des extraits d'intestin : depuis, Sardou, Hallion, Enriquez, Nepper ont observé, eux aussi, des effets thérapeutiques intéressants. L'explication physiologique de ces faits n'a été élucidée que par les recherches ultérieures de Pawlow et Chepowalnikoff sur l'entérokinase, de Bayliss et Starling sur la sécrétine, de Cohnheim sur l'érepsine.

Nous avons, plus récemment, repris l'étude des extraits intestinaux, traités en macération acide, puis stérilisés et neutralisés. Cette préparation a l'avantage d'être stérilisable par la chaleur et injectable : elle provoque les sécrétions intestinale, pancréatique et biliaire et nous a donné des résultats intéressants dans l'achylie pancréatique et surtout dans l'acholie (ictères par rétention, lithiase) où l'injection sous-cutanée de sécrétine a provoqué une hypercrinie biliaire et la désobstruction du cholédoque. Ces faits sont encore inédits.

F. **Opothérapie pancréatique** (32, 33, 49, 158). — Nous avons utilisé l'opothérapie pancréatique dans divers cas d'*achylie pancréatique*.

Nous avons même préconisé l'épreuve de l'opothérapie pancréatique pour le diagnostic de lésions pancréatiques, en partant de ce fait que les

troubles coprologiques constatés (non digestion des muscles, des graisses) disparaissent après absorption, plusieurs jours durant, d'extraits pancréatiques : le chiffre des albumines et des graisses assimilées augmente; les selles perdent leur fétidité et reprennent un aspect plus normal. Il s'agit là d'un *opo-diagnostic* qui représente, selon nous, un des meilleurs signes d'insuffisance pancréatique digestive.

Avec le Pr Gilbert, nous avons utilisé l'opothérapie pancréatique dans le *diabète*. A côté de cas où ce traitement ne donne aucun résultat (ou même augmente la glycosurie), il en est d'autres où le traitement pancréatique paraît agir. Il semble, d'ailleurs qu'il y ait opposition entre les résultats de l'opothérapie hépatique et ceux de l'opothérapie pancréatique, suivant les formes de diabète : les diabètes avec hypo-fonctionnement du foie bénéficient d'une stimulation hépatique par les extraits de foie ; les diabètes avec hyperfonctionnement du foie bénéficient, au contraire, de l'action modératrice que provoquent les extraits pancréatiques. Ici encore, il s'agit d'une épreuve d'*opo-diagnostic* pouvant donner certains renseignements cliniques.

Avec Baufle, nous avons étudié l'action, chez les diabétiques, du *sérum de veine pancréatique :* mais cette opothérapie est peu pratique parce que les résultats ne sont pas durables et que la technique est difficile à réaliser.

G. Opothérapie hépatique. — Nous avons, depuis 1897, avec le Pr Gilbert, étudié l'opothérapie hépatique, ses formes pharmaceutiques, son action expérimentale et clinique.

Les formes pharmaceutiques employées ont été multiples : macérations fraîches de foie de porc ; poudres désséchées ; extraits aqueux, alcooliques, huileux, alcalins ; extraits papaïniques et tryptiques ; enfin substance isolée suivant la méthode générale de Baumann. En fait, l'extrait total se montre supérieur aux extraits partiels qui égrènent et laissent perdre l'activité de l'extrait total.

1° Action expérimentale des extraits hépatiques. — *a) Chez les animaux déshépatisés*, nous avons constaté que, tandis que les grenouilles témoins, maintenues dans l'eau courante, meurent après 16 à 20 jours, les grenouilles déshépatisées dans les mêmes conditions, mais à qui on a abandonné un ou deux foies de grenouille dans le péritoine, ne sont mortes que du 25e au 30e jour; par contre, celles qui ont reçu une quantité trop grande de foie dans le péritoine sont mortes avant les témoins.

β) *Sur la fonction biliaire*, nous avons constaté, chez des chiens et des lapins à fistule biliaire, que les extraits hépatiques ont une légère action cholagogue ; mais cette action est très inférieure à celle de la bile elle-même, que l'on devra utiliser de préférence lorsqu'on cherchera à déterminer cette action.

γ) *Sur la fonction uréogénique*, l'injection ou l'ingestion d'extraits hépatiques agit en augmentant généralement la proportion d'urée excrétée. Dans un de nos cas cliniques, par exemple, l'urée, qui oscillait de 22 à

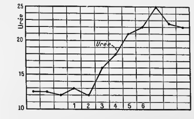


Fig. 41. — Action de l'extrait hépatique sur l'élimination urinaire de l'urée. L'urée monte de 12 gr. 5 à 25 gr. après 6 jours d'absorption quotidienne de 2 gr. d'extrait hépatique.

28 grammes par jour, passa, après ingestion d'extraits hépatiques, et avec la même quantité d'urine, à 32, puis à 38 grammes par 24 heures. Dans un autre cas, la progression d'urée passa de 15 grammes à 20, 29 et enfin 30 grammes; dans un troisième cas, la quantité d'urée monta de 35 à 47 grammes: il s'agissait alors d'un diabétique.

Chez un sujet à petit foie, où l'élimination d'urée restait fixe depuis six mois à 12 gr., l'ingestion d'extrait hépatique (2 gr.), fit, à six mois d'intervalle, monter la quantité d'urée à 25 gr. dans une première épreuve, à 23 gr. dans l'autre.

L'élimination d'acide urique est quelquefois augmentée (324 milligr., par exemple, au lieu de 225 par litre dans un cas).

δ) *L'action coagulante des extraits de foie* est facile à démontrer *in vitro* et *in vivo* ; souvent même, l'injection intra-veineuse d'extraits hépatiques a produit, chez nos animaux, des coagulations intra-vasculaires massives ayant provoqué la mort.

ε) *L'action antitoxique des extraits de foie* nous a paru s'exercer surtout quand il y a eu contact direct et prolongé du foie avec la substance

toxique; la toxicité n'est, d'ailleurs, jamais beaucoup diminuée. L'injection séparée de poisons (strychnine; toxine diphtérique; tétanique; urines) et d'extraits hépatiques ne nous a, par contre, donné aucun résultat. Peut-être s'agit-il simplement de phénomènes physiques d'adsorption des poisons vis-à-vis du parenchyme hépatique.

ι) *L'action des extraits hépatiques sur la glycosurie* a été particulièrement étudiée, avec M. Gilbert, quant à l'utilisation du glycose injecté dans la circulation : tandis que, normalement, le rapport d'élimination

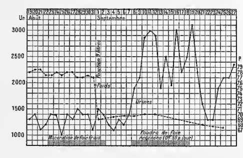


Fig. 42. — Opothérapie hépatique dans la cirrhose. Macération de foie frais ; puis poudre de foie régénéré (0 gr. 50 par jour). — La diurèse coïncide manifestement avec l'usage de l'hépatopoïétine ; l'ascite ne se reproduit plus, alors qu'elle nécessitait une ponction tous les 10 jours environ ; l'état général s'améliore et le malade reprend son métier.

est de 40 à 45 pour 100, après l'injection veineuse d'extrait hépatique, le rapport d'élimination est abaissé à 17 pour 100 (moyenne de 8 expériences); après ingestion de ce même extrait, le rapport est, en moyenne, de 24 pour 100 et peut parfois tomber jusqu'à 6 pour 100 (moyenne de 14 expériences). Le coefficient d'utilisation est, par conséquent, beaucoup plus fort après action de l'extrait hépatique (83 pour 100 de sucre retenu après injection d'extrait ; 76 pour 100 après ingestion et jusqu'à 94 pour 100 dans un cas ; 55 à 60 pour 100 seulement chez les témoins).

Chez l'homme, la *glycosurie alimentaire* provoquée peut être diminuée, retardée ou supprimée par ingestion d'extraits hépatiques.

Nous avons, également, étudié les modifications que subissent, du fait de l'opothérapie hépatique, les *glycosuries toxiques et nerveuses* : par exemple, après ingestion de 0 gr. 09 de phloridzine, tandis qu'un lapin

témoin a éliminé 1 gr. 66 de glucose, le lapin qui a reçu 12 cm³ d'extrait de foie de porc n'a éliminé que 0 gr. 62 de glucose. Après piqûre du quatrième ventricule, tandis que le lapin témoin a éliminé 0 gr. 25 de glucose, le lapin traité n'a pas eu de glycosurie. Mais ces résultats ne peuvent être généralisés.

L'organisme semble donc posséder, après opothérapie hépatique, une capacité plus grande pour le sucre.

2° ***Action thérapeutique des extraits hépatiques*** (13, 14, 15, 19, 20, 32, 33, 49). — Nous avons étudié les effets de l'opothérapie hépatique : 1° dans les

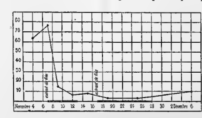


Fig. 43. — Opothérapie dans le diabète ; le sucre tombe de 65 et 78 gr. à 4 gr. 68 et 3 gr. 4.

maladies propres du foie ; 2° dans certaines autres maladies où le fonctionnement hépatique est plus ou moins imparfait.

α) *Les maladies propres du foie* paraissent impressionnées favorablement par l'opothérapie hépatique. Mais on ne doit s'attaquer ni aux déchéances suraiguës, ni aux lésions anciennes et avancées : car la glande doit être capable de réagir à l'excitant spécifique que constitue l'extrait à son égard.

Parmi les maladies graves du foie, nous avons cité, dans notre travail, quelques cas de cirrhose avec troubles cérébraux qui disparurent rapidement ; un cas d'ictère grave au cours d'une cirrhose alcoolique où l'extrait conjura, une première fois, la crise mais où une nouvelle atteinte, survenue à l'occasion d'une grippe, après cessation de l'opothérapie hépatique, emporta la malade. Chez une femme cirrhotique, entrée dans un état désespéré, l'ascite, l'ictère, l'état hémorragique, l'œdème des jambes, etc. disparurent rapidement ; lorsque cette malade, qui conserva, par la suite, un gros foie scléreux, cessait les extraits, l'ictère et les hémorragies récidi-

vaient. Par contre, dans un certain nombre de cirrhoses de Laënnec avancées, la médication échoua.

Cette médication doit être réservée aux cas de petite insuffisance hépatique, plutôt fonctionnelle qu'anatomique. En pareil cas, les divers signes d'insuffisance hépatique disparaissent; l'urée augmente; la glycosurie alimentaire ne se produit plus; l'indicanurie cesse, etc. Il s'agit donc d'un traitement efficace et utile.

De très nombreux auteurs (Spillmann et Demange, Hirtz, Galliard, Widal, etc.) ont publié des cas confirmatifs favorables.

β) *Dans le diabète sucré*, il résulte des nombreux cas que nous avons

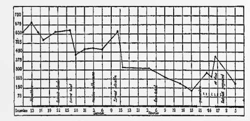


Fig. 44. — Opothérapie hépatique dans le diabète : le sucre descend de 631 gr. à 143 gr. : par substitution de l'opothérapie pancréatique à l'opothérapie hépatique, le sucre remonte à 249, puis à 490 ; on rend l'extrait hépatique ; le sucre retombe à 180 gr.

étudiés à cet égard que l'opothérapie hépatique diminue ou supprime assez souvent la glycosurie. Il s'agit alors de petits diabètes avec glycosurie inférieure à 50 grammes par jour, avec signes multiples d'insuffisance hépatique : ce sont les diabètes par anhépatie de M. Gilbert. Dans d'autres cas, par contre, principalement dans les grands diabètes à gros foie (diabètes par hyperhépatie de M. Gilbert), la glycosurie semble augmenter sous l'influence du traitement, alors qu'il n'est pas rare de voir l'opothérapie pancréatique réussir dans ces cas.

Aussi avons-nous proposé, avec M. Gilbert, d'utiliser l'action différente des extraits hépatique et pancréatique sur les diverses glycosuries pour en caractériser l'origine hépatique ou pancréatique : tel est le principe de l'opo-diagnostic.

γ) L'extrait hépatique a été également employé, parfois avec quelques succès contre la *goutte* : les recherches diverses sur les ferments uricoly-

tiques d'origine hépatique et l'étiologie de la goutte semblent être en faveur de cette origine.

δ) Nous avons déjà parlé de l'action de l'opothérapie hépatique contre les *hémorragies* (page 193) : même dans les hémorragies non liées à une insuffisance du foie, dans les hémoptysies notamment, l'opothérapie nous a donné de très bons résultats, mentionnés dans la thèse de Berthe.

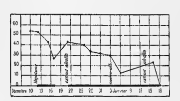


Fig. 45. — Opothérapie hépatique dans le diabète : le sucre tombe de 55 à 47 gr., puis à 27 et enfin à 12 gr. — Diabétique avec gangrène du gros orteil : stéatose pancréatique, atrophique ; stéatose hépatique (Gilbert et Carnot).

II. Opothérapies diverses. — Nous avons étudié l'*opothérapie rénale* et notamment l'action des extraits de rein fœtal, de rein en régénération hyperplasique, etc. (page 208) avec des observations cliniques très favorables (cessation de l'albuminurie, etc.).

Nous avons relaté plusieurs observations d'*opothérapie thyroïdienne*, dans les traitements du rhumatisme chronique, de la sclérodermie, de l'asthme et comparé les résultats obtenus avec la combinaison iodée de la thyroïde à ceux du traitement iodé habituel dans les mêmes affections.

Nous avons relaté, de même, plusieurs observations favorables d'*opothérapie hypophysaire* dans des cas d'obésité, d'aménorrhée, d'impuissance, correspondant plus ou moins au syndrome adiposo-génital.

Relativement à l'*opothérapie surrénale*, et indépendamment de nos recherches sur l'adrénaline comme hémostatique (page 195), nous avons étudié son action comme hypertenseur, son action toni-cardiaque propre, son action sur l'intestin.

Nous avons traité par l'adrénaline des fractures osseuses, avec retard de consolidation, pour favoriser la formation du cal ; nous avons traité l'asthme avec succès par injection intratrachéale d'adrénaline.

Nous avons traité, par l'adrénaline, des cirrhoses hépatiques avec ascite pour augmenter la tension portale et rétablir la diurèse : dans un cas, la

pression s'est élevée de 14 à 18 cm³; le poids descendit en dix jours de 64 à 58 kilog., en même temps que les urines passaient de 500 cm³ à 3 litres.

Enfin, relativement à l'*opothérapie musculaire*, nous avons, avec Delion, étudié la tuberculose du muscle, montré sa rareté et invoqué une action empêchante du muscle sur le bacille de Koch pour appuyer l'usage thérapeutique de la zomothérapie.

Partant des recherches de Cohnheim, nous avons, de même, essayé l'extrait musculaire chez les diabétiques, pour augmenter la glycolyse et diminuer la glycémie.

CHAPITRE V

PHYSIOTHÉRAPIE

RESUMÉ GÉNÉRAL

A. — En raison du développement pris, en Thérapeutique, par les méthodes physiques, nous avons été amené à étudier les ***bases scientifiques de la kinésithérapie et les lois générales de la mécanomorphose.***

La mécanique du développement (*Biomécanique* ou *mécanomorphose*) qui a pour objet d'expliquer la forme et le fonctionnement d'un organe par les actions mécaniques qui s'exercent sur lui, a, en thérapeutique, des applications immédiates. Qu'il s'agisse du développement ou de la réparation du squelette, des muscles, des tendons, des différents viscères, la pression, l'étirement, la dilatation, etc. modèlent, pour ainsi dire, la matière vivante comme une cire molle et lui laissent anatomiquement leur empreinte : la structure d'un organe est, par là même, en relations intimes avec son fonctionnement. L'aphorisme célèbre de Jules Guérin : « la fonction fait l'organe » s'applique aussi à la physiothérapie et aux réparations d'organe qu'elle modèle ; on peut donc dire, non moins justement, que « le développement de la fonction dirige le développement et la réparation de l'organe. »

Nous avons appliqué à la thérapeutique les lois générales de la mécanomorphose et donné divers exemples tirés de la kinésithérapie, relatifs au développement ou à la réparation du squelette, de l'appareil musculaire, de l'appareil cardiaque, du tube digestif, en cherchant des bases scientifiques réelles à des méthodes trop souvent faites encore d'un empirisme grossier et irraisonné.

B. — Nous avons d'autre part appliqué ces idées générales à l'étude systématique de la ***gymnastique viscérale.*** En analysant, par des inscriptions graphiques, par des enregistrements de pressions et surtout par la radiographie, avec R. Glénard et L. Gérard, les changements de forme et de position des viscères provoqués par diverses attitudes ou lors de divers mouvements, nous avons pu déduire certaines conséquences précises, directement applicables au redressement orthopédique des ptoses viscérales, aux attitudes et aux mouvements les plus favorables pour le

travail digestif et la progression des aliments. Nous avons, de même, étudié plusieurs méthodes applicables à la gymnastique circulatoire, notamment, un appareil de propulsion périphérique (cœur périphérique) capable d'aider et de soulager le travail du cœur.

c. — Dans une autre branche de la Physiothérapie, nous avons étudié l'influence des rayons lumineux sur l'organisme, le rôle de la pigmentation, son retentissement sur la vitalité des éléments cellulaires et, par là même, son importance primordiale en ***Héliothérapie***.

d. — Nous avons étudié, d'autre part, l'action de la ***Radiothérapie***, à très petites doses, sur la prolifération des viscères (notamment sur la régénération compensatrice du rein après néphrectomie unilatérale). Cette action prolifératrice nous a paru très nette et susceptible d'utilisation thérapeutique, bien que, à dose plus forte, l'action inverse se manifeste énergiquement.

e. — Nous avons étudié, d'autre part, l'influence de certains agents utilisés en ***Climatothérapie***. Nous avons précisé, notamment, le mécanisme d'action de l'altitude et de la dépression atmosphérique sur l'hyperglobulie. Celle-ci, dans des recherches encore inédites, nous a paru sous la dépendance de substances hémopoïétiques du sang, de même ordre que celles observées occasionnant les proliférations globulaires des animaux saignés. Il en fut ainsi pour les animaux que nous faisions vivre dans l'air raréfié.

Nous avons, d'autre part, avec M. Gilbert, condensé l'ensemble des lois générales de la Climatothérapie et ses diverses indications cliniques.

Nous avons, avec M. Landouzy, fixé les indications et contre-indications générales de la ***Crénothérapie***.

Nous avons, avec Monsseaux, étudié la vitesse de traversée gastrique et d'absorption de diverses eaux minérales, suivant leur nature, leur température, leur mode d'administration et la technique de cure.

Ce travail rentre, d'ailleurs, dans un plan général d'études sur l'action physiologique des Eaux minérales et des Climats, que nous avons détaillé, dans nos conférences de Crénothérapie et Climatothérapie de la Faculté, mais dont l'exécution n'est encore qu'à peine ébauchée.

A. — Mécanomorphose thérapeutique

Les bases de la kinésithérapie et les lois de la mécanomorphose (146). — Comme introduction à l'étude de la kinésithérapie, dans la *Bibliothèque de*

Thérapeutique, nous avons montré les lois de Biologie générale qui nous paraissent devoir servir de charte à la thérapeutique physique par le mouvement.

La mécanique du développement, *Biomécanique* ou *mécanomorphose*, qui a pour objet d'expliquer la structure d'un tissu par les actions mécaniques qui s'exercent sur lui, a pour complément l'application thérapeutique de ces actions, en vue de diriger la croissance ou la réparation des tissus et de corriger ainsi leurs déviations morbides.

Nous rapportons maints exemples, expérimentaux et cliniques, relatifs à l'influence des tractions et pressions sur la disposition des travées osseuses; sur les trajectoires de pression et la statique graphique des trabécules; sur les courbures osseuses et leur redressement dans les cas de déviations rachitiques; sur le développement des surfaces condyliennes en rapport avec les frottements et les plans de clivage.

Comme types de mécanomorphose viscérale, nous insistons sur les hypertrophies et les hypotrophies cardiaques provoquées par l'hypertension des brightiques ou l'hypotension des tuberculeux; sur l'allongement ou le raccourcissement de l'intestin suivant le régime et le degré d'assimilation des aliments, etc.

Très nombreux sont les exemples montrant que le stimulus mécanique exerce un rôle « développant » considérable et qu'en exaltant mécaniquement et graduellement le fonctionnement d'un organe, on en modifie la forme, la structure et les dimensions.

Indications et contre-indications générales de la kinésithérapie (146). — Les *indications générales de la kinésithérapie* dérivent des lois précédentes. On peut les formuler ainsi :

a) Tout organe en voie de développement doit, pour le modelage même de sa forme, fonctionner et subir des actions mécaniques dans le sens et à la dose voulue : telle est la *kinésithérapie préventive ou éducative*.

b) Tout organe lésé doit, pour le modelage même de son tissu de réparation, fonctionner et subir des actions mécaniques dans le sens même où l'on veut influencer sa forme et sa structure. Si la fonction fait l'organe, elle le refait quand il a été lésé : telle est la *kinésithérapie curative*.

Les *contre-indications générales* de la kinésithérapie sont, elles aussi, très nettes :

a) En *kinésithérapie éducative*, les actions mécaniques ne doivent

s'exercer que dans le sens et dans la proportion utiles : tout abus provoque, au contraire, une déformation. Un des problèmes les plus délicats de l'éducation physique est, précisément, de proportionner l'effort et le travail à la capacité propre de chaque enfant, à sa capacité pulmonaire ou cardiaque notamment. Seul un médecin physiologiste (et un médecin très attentif) est capable de ces distinctions.

b) En *kinésithérapie curative*, il est davantage encore nécessaire de n'intervenir qu'au moment où l'organe est susceptible de se réparer : aux phases aiguës, inflammatoire ou dégénérative, la kinésithérapie peut avoir de détestables conséquences. Mobiliser trop tôt une arthrite gonococcique, c'est exposer aussi le malade à une mobilisation microbienne et à une généralisation infectieuse dont nous avons cité des exemples cliniques. Masser et mobiliser trop tôt une atrophie musculaire au cours d'une polynévrite, par exemple, aboutit à une nouvelle poussée de dégénérescence et, trop souvent, au recul de la guérison.

On doit donc établir nettement les indications respectives des cures de repos et des cures de mouvement, qu'il s'agisse de fractures, d'atrophies musculaires, d'arthrites infectieuses ou de tuberculose pulmonaire.

L'œuvre critique du thérapeute consiste, précisément, à distinguer les cas et les moments où les méthodes d'immobilisation conviennent et ceux où les méthodes de mobilisation doivent, au contraire, leur être substituées.

B. — Gymnastique viscérale (207, 208, 209, 210).

Nous avons systématiquement étudié, par une série de méthodes convergentes (notamment par la radiographie) l'effet physiologique, sur les viscères, des principaux exercices de gymnastique de positions et de gymnastique de mouvements. Nous avons principalement envisagé la gymnastique gastro-intestinale et la gymnastique cardio-vasculaire.

1° **Gymnastique gastrique** (207). — Ayant organisé, à l'hôpital Tenon, des exercices méthodiques de gymnastique viscérale, principalement pour les gastropathes et les entéropathes en traitement dans nos salles, nous avons senti rapidement la double nécessité de contrôler le rendement physiologique de ces exercices et d'en simplifier la technique usuelle : c'est ce que nous avons fait avec l'aide de MM. Roger Glénard et Gérard. Nous avons étudié, d'abord, l'influence sur l'estomac, sur le diaphragme et la sangle abdominale, des attitudes fondamentales, en position debout,

couchée et renversée, latérale droite et gauche ; puis l'influence des mouvements où ces diverses positions se succèdent.

Nous avons étudié, d'autre part, les actions intra-gastriques provoquées par insufflation et détente successives de l'estomac, par ingestion répétée de liquides salins et chauds (comme dans certaines cures de boisson), par percussion intra-gastrique des parois grâce à la brusque mobilisation de petits corps étrangers (grêle intra-gastrique), etc.



Fig. 46. — Superposition des calques de deux radiographies en position debout (teinte noire) et en position renversée tête en bas (teinte grise). On constate le déplacement très considérable du cœur, de l'estomac et du colon transverse, sous l'influence de la pesanteur s'exerçant en sens inverse dans les deux positions.

Nous avons montré, par la radiographie, que l'estomac descend ou remonte, s'incline à droite ou à gauche sous l'action de la pesanteur dans des proportions considérables. Aussi peut-on corriger ainsi des ptoses accentuées et réaliser une véritable *orthopédie viscérale*.

Nous avons mesuré, d'autre part, l'action importante, sur la position et la tension interne de l'estomac, des contractions de la sangle abdominale et du diaphragme. Enfin nous avons étudié divers procédés qui provoquent la contraction propre du muscle gastrique, permettant d'en exercer et d'en fortifier la musculature.

De cette étude résulte une technique simple pour corriger les effets physiologiques des ptoses et pour provoquer méthodiquement la contraction des muscles extrinsèques et intrinsèques de l'estomac.

Nous avons montré, d'autre part, que, relativement à la *marche de*

la digestion, l'inclinaison du corps sur le côté gauche (*décubitus latéral gauche, siège relevé*) appuie les aliments sur la paroi gauche de l'estomac, en soulageant la région pylorique, mais en s'opposant à leur évacuation : c'est la *position de travail chimique*. Le *décubitus latéral droit*, au contraire, met le pylore en position déclive, en sorte que l'estomac se vide alors par la seule action de la pesanteur : c'est la *position d'évacuation pylorique* qui doit succéder à la précédente et dans laquelle on assiste, radiologiquement, à une évacuation rapide à travers le pylore ouvert (fig. 46).

2° **Gymnastique intestinale** (208). — L'étude précédente a été continuée pour les différents segments de l'intestin, pour le colon particulièrement.

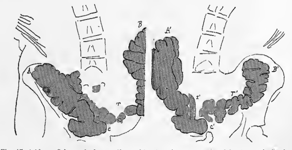


Fig. 47 et 48. — Calques de deux radiographies du colon, en position debout avec inclinaison latérale droite, puis gauche du tronc : il y a un double mouvement inverse de tassement et d'étirement des deux segments verticaux, l'angle colique droite passant de A en A' ; l'angle colique gauche de B en B' (Pompe à bascule des colons).

Nous avons montré par la radiographie, avec MM. R. Glénard et L. Gérard, après un repas bismuthé pris la veille, que les ptoses, si fréquentes, des colons en position debout sont corrigées par diverses positions de redressement.

En position renversée ou demi-renversée (*prière mahométane*), par exemple, le colon ascendant, tassé et plié en accordéon, se déplisse et redresse ses courbures, tandis que l'angle colique droit s'élève notablement vers le diaphragme : il en est de même pour le colon descendant. En position renversée, le colon transverse intervertit la convexité de sa guirlande suivant le sens de la pesanteur (fig. 47 et 48) : il en résulte,

par là même, un déplacement des viscères vers le thorax, une suppression des tiraillements et des courbures coliques anormales et, consécutivement, une amélioration du transit intestinal. Ce redressement forcé, obtenu après quelques minutes, au moment du coucher par exemple, peut être conservé et consolidé la nuit en position couchée.

De même, nous avons décrit l'influence des mouvements alternatifs de flexion latérale droite et gauche du tronc (*mouvements de pompe à bas-*



Fig. 49. — Radiographie en position de décubitus latéral gauche, siège relevé. L'estomac s'incline sur le flanc gauche; le pylore se ferme et du bismuth retombe sur son versant duodenal, une poche à air dessine le fer à cheval duodénal et la tête du pancréas; les angles coliques s'infléchissent vers le flanc gauche.

cule des colons), caractérisés, lors de la flexion droite, par le tassement et le plissement du colon droit, par l'étirement et le redressement du colon gauche, et inversement, lors de la flexion gauche. Ces alternatives rythmées de tassement et d'étirement mobilisent le contenu colique et provoquent des contractions utiles du gros intestin.

Nous avons montré, d'autre part, l'influence du décubitus latéral droit ou gauche par rapport, non seulement à l'ouverture ou à la fermeture

du pylore, mais aussi à l'ouverture ou à la fermeture des angles coliques et, par là-même, au transit gastro-intestinal.

Cette étude physiologique et radiologique aboutit donc à un manuel, précis et simple, de gymnastique gastro-colique.

3° **Gymnastique cardio-vasculaire. Cœur périphérique artificiel** (69). — Nous avons décrit un appareil destiné à développer, sur les veines périphéri-

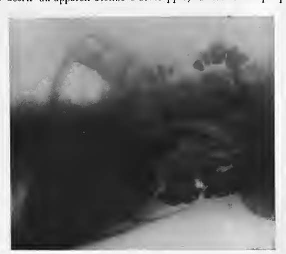


Fig. 50. — Radiographie du même sujet en décubitus latéral droit, siège relevé. Estomac dévié vers la droite; pylore en position déclive, largement ouvert. Déviation des angles coliques vers la droite; diaphragme et foie bombant vers le thorax droit.

ques, une pression intermittente capable de chasser le sang vers le cœur, dans le sens où le lui permettent ses valvules. Cet appareil, très simple, se compose d'une chambre à air de bicyclette en caoutchouc, qu'on enroule, de bas en haut, sur le membre inférieur, à la façon d'une bande, et que l'on gonfle et dégonfle ensuite rythmiquement, avec une pompe ou un petit moteur. Le sang est ainsi soumis à une série de pressions rythmiques qui le chassent et de dépressions rythmiques qui permettent une

nouvelle réplétion des veines. Cet appareil joue donc le rôle d'un « cœur périphérique » et soulage, chez les asystoliques, le travail du cœur.

4° **Sciatique et extension continue** (145). — En pratiquant, dans certaines sciatiques rebelles, l'extension continue du membre, nous avons souvent provoqué un soulagement immédiat et une amélioration réelle. Il s'agit, peut-être, d'une élongation légère du nerf, peut-être aussi d'une action sur les terminaisons nerveuses de la peau ou sur la contraction des muscles. Ce procédé, très simple, nous a rendu maintes fois service.

C. — Héliothérapie, Climatothérapie, Crénothérapie

1° **Valeur physiologique de la pigmentation provoquée par la cure solaire** (6 et 12). — Dans nos recherches sur la pigmentation, nous avons donné une théorie générale de la pigmentation, considérée comme une défense de la peau, non seulement contre les rayons chimiques du spectre, mais aussi contre toutes les excitations cutanées. Cette réaction représente donc un indicateur, renseignant sur l'intensité des processus défensifs.

Nous avons montré, d'autre part, que la résistance générale d'un animal est en rapport avec sa pigmentation et que les animaux albinos ou peu pigmentés sont généralement peu résistants aux infections générales et nettement inférieurs à cet égard aux animaux pigmentés : la prédisposition des albinos et des blonds vénitiens à peau blanche est bien connue pour la tuberculose.

Enfin nous avons montré que, localement, les cellules pigmentées, sont, du fait même de leur pigmentation, particulièrement résistantes et vivaces et que, dans la lutte intercellulaire qui s'exerce entre cellules voisines lors de la greffe de cellules pigmentées sur peau blanche, les cellules pigmentées sont en extension sur les blanches : de même, à la limite d'un territoire noir en régénération, des cellules noires se développent plus vite que les blanches et débordent sur la limite antérieure.

Ces données ont, actuellement, leurs applications en héliothérapie : on sait en effet le rôle considérable que l'on attribue à la pigmentation des téguments pour apprécier la vitalité et les défenses de l'organisme au cours des cures solaires.

2° **Cure d'altitude et polyglobulie** (159, 195). — Nous avons été amené à reprendre, à la suite de nos recherches sur les hémopoïétines, la question si controversée de la polyglobulie des altitudes. Expérimentalement, la vie

des animaux en air raréfié nous a donné une polyglobulie réelle et permanente, que l'on doit distinguer des modifications immédiates et fugaces dues au froid, à la déshydratation, etc. Il nous a paru que cette hyperglobulie était en relation avec des propriétés humorales et que le sérum des animaux séjournant à l'altitude est susceptible de provoquer de l'hyperglobulie chez les animaux neufs, de même que le sérum d'animaux en rénovation sanguine active. Des expériences sont, d'ailleurs, encore en cours à ce sujet.

3° La traversée pylorique des eaux minérales dans les cures de boisson. — Comme corollaire à nos recherches sur la vitesse de passage des solutions salines à travers le pylore, Monsseaux a étudié, dans notre laboratoire, sur nos chiens porteurs de fistules duodénales, l'évacuation de diverses Eaux minérales que l'on a l'habitude d'utiliser pour des cures de boisson. Il a retrouvé les lois que nous avons indiquées, relatives à l'influence de la concentration moléculaire sur la vitesse du passage pylorique.

Il a montré qu'une eau chauffée passe plus vite que l'eau froide ; il a constaté, d'autre part, que la répétition des ingestions facilite notablement le passage des dernières doses.

L'influence des positions debout ou couchée sur la vitesse d'évacuation gastrique, d'absorption intestinale et, par là même, d'évacuation rénale (Cottet) peut, d'autre part, se déduire logiquement de nos expériences radiographiques sur l'évacuation gastrique et la rapidité du drainage en décubitus dorsal et surtout en décubitus latéral droit.

Ainsi se trouvent expliquées certaines pratiques hydrominérales, depuis longtemps reconnues dans les Stations où l'on fait des cures de lavage.

Nous avons, parallèlement, entrepris diverses recherches sur l'absorption des Eaux minérales au niveau d'anses intestinales isolées (fistules de Vella); ainsi que sur leur élimination rénale : ces recherches sont encore en cours.

4° Indications et contre-indications générales des cures crénothérapiques et climatiques (159, 193). — Nous avons condensé, dans deux travaux d'ensemble, l'un avec le Pr Landouzy, l'autre avec le Pr Gilbert, les lois générales qui résument nos connaissances, le plus souvent encore purement empiriques et complexes, sur le mode d'action, les indications et contre-indications générales de ces remarquables agents thérapeutiques.

CHAPITRE VI

RECHERCHES DIVERSES DE THÉRAPEUTIQUE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Nous résumerons, dans ce dernier chapitre, divers travaux de thérapeutique ne rentrant pas dans les cadres précédents.

A. — Nous avons étudié, avec notre élève Nedey, ***l'absorption des diverses formes médicamenteuses,*** relativement au temps de la traversée gastrique et à l'altération de la muqueuse qu'elles peuvent déterminer. Nous avons montré, conformément à nos recherches sur le jeu du sphincter pylorique, que la forme de choix, pour les médicaments solubles dans l'eau, est le soluté aqueux isotonique: les sirops ou solutions concentrées, les solutés alcooliques, les loochs huileux passent beaucoup plus lentement à travers le pylore, en exerçant une action osmo-nocive, ou en provoquant des réactions sécrétoires. Pour les substances insolubles, la mise en suspension fine dans un julep gommeux est la forme de passage la plus rapide. Nous avons étudié, d'autre part, avec Me Caïris, l'absorption, par les diverses voies, des préparations huileuses. Ces recherches ont des applications directes à l'art de prescrire.

B. — Nous avons étudié plusieurs médications digestives : insufflations gastriques et intestinales d'oxygène; huile de vaseline, cholestérine; régime de l'achylie pancréatique; traitement de la lithiase biliaire, etc.

Nous avons étudié, par diverses techniques (perfusion, anses isolées, etc.), l'action sécrétoire, péristaltogène, etc., des ***purgatifs*** et les indications cliniques qui en résultent. Nous avons montré, notamment, les indications antagonistes du sulfate de soude, fortement péristaltogène, et du sulfate de magnésie, inhibiteur des mouvements intestinaux, et préconisé ce dernier dans la constipation spasmodique. Nous avons étudié, cliniquement, la valeur des injections sous-cutanées de purgatifs dont les effets sont démontrés par nos expériences de perfusion. Enfin nous avons montré que le sérum et l'extrait intestinal d'animaux purgés (par le séné notamment) ont, par eux-mêmes, une action péristaltogène

qui peut être utilisée, et qui, en tous cas, indique une réaction de l'organisme lui-même, expliquant notamment le temps de latence de la purgation.

Nous avons étudié parallèlement l'action sécrétoire et l'action irritative sur l'épithélium, les cellules muqueuses et les leucocytes des différents types de purgatifs.

C. — Nous avons étudié, avec M. Gilbert, un médicament cardiotonique et diurétique nouveau, le *Cécropia*, remarquable par ses effets thérapeutiques, mais encore inconstant dans ses effets. Nous avons préconisé l'action de la digitale à petites doses continues dans la tachycardie paroxystique.

D. — Nous avons étudié, avec M. Jean Coirre, le mode d'action, la localisation et la forme chimique de fixation de certains médicaments nervins, des composés bromés notamment. Nous avons montré leur fixation sur divers organes, et particulièrement leur neurotropisme : même après absorption sous forme métallique (KBr), une partie du brome se fixe sur le cerveau en combinaison lipoïdique : nous en avons tiré diverses déductions sur le mode d'absorption et les formes thérapeutiques du brome. Cette étude se poursuit d'ailleurs.

A. — De l'absorption des médicaments suivant leurs formes pharmaceutiques

Vitesse de passage des médicaments à travers l'estomac (171 et thèse Nédey, 1912). — Il est fort important, pour l'administration par voie gastrique d'un médicament, de connaître la forme pharmaceutique la plus rapidement absorbée et la moins nocive pour la muqueuse stomacale.

Or, malgré son intérêt, ce problème n'a guère été étudié et nos expériences sur l'homme et l'animal montrent que, à cet égard du moins, les formes les plus usuellement employées ne sont pas les meilleures.

Dans ce travail, qui est une application de nos recherches sur la vitesse du passage pylorique et qui a servi de thèse de Doctorat à notre élève Nédey, nous nous occupons surtout des substances solubles et des estomacs sains, en précisant la forme la plus rapidement absorbée et la moins nocive.

Notre technique a consisté, chez l'homme, en une série de tubages après absorption de médicaments tels que l'iodure de potassium, les bromures, l'antipyrine, le salicylate de soude, etc., sous diverses formes pharmaceutiques. Chez l'animal porteur d'une fistule duodénale, on peut

enregistrer plus complètement la vitesse d'évacuation gastrique de telle ou telle forme pharmaceutique.

Pour les *solutés aqueux* (et conformément à nos expériences antérieures), la vitesse de la traversée gastrique varie notablement suivant la concentration des solutions. Par exemple, les solutés isotoniques ou légèrement hypotoniques s'évacuent et s'absorbent beaucoup plus rapidement que les solutés hypertoniques : les solutions fortement concentrées traversent l'estomac en quatre fois plus de temps que les solutions voisines de l'isotonie. De plus, les solutions hypertoniques irritent la muqueuse, font sécréter du mucus, altèrent les éléments cellulaires, etc. La dilution optima pour une absorption rapide est, pour le bicarbonate de soude aux environs de 1 pour 100, pour l'iodure de potassium de 1,5 pour 100, pour le bromure de potassium de 1,8 pour 100, pour le salicylate de soude de 2,8 pour 100, pour l'antipyrine de 3,8 pour 100.

Souvent on utilise les *sirops*, solutions sucrées très hypertoniques, dans lesquelles est incorporé le médicament dont on veut masquer le goût. Or suivant la loi que nous avons émise sur le passage des solutés hypertoniques et du sucre notamment (page 86), l'addition de sirop retarde nécessairement la durée du séjour dans la cavité gastrique et la vitesse d'absorption. Les sirops sont donc des formes peu recommandables, à moins d'être dilués dans des tisanes au moment de l'usage. L'expérience directe montre, en effet, qu'une même quantité d'iodure dans un même volume de véhicule, est éliminée en dix minutes dans l'eau, en une heure 1/4 dans du sirop de sucre.

Les *préparations alcooliques* ont un passage pylorique tardif, tant par l'influence directe de l'alcool que par la sécrétion gastrique acide qu'il provoque, et qui, à son tour, ferme le pylore.

Les préparations à *excipient huileux* (looch huileux) passent beaucoup plus lentement encore à travers l'estomac, car on connaît la lenteur de l'évacuation pylorique des huiles grises (page 87).

Dans les cas où l'iodure est incorporé à des *substances albuminoïdes*. (dans du lait par exemple), son passage dans le duodénum est également très ralenti. Le lait se coagule dans l'estomac ; le petit lait s'évacue (page 88) ; mais le coagulum, emprisonnant une partie de l'iodure, reste de 3 à 5 heures (et même davantage) au contact de la muqueuse gastrique.

Si on fait prendre le médicament au moment du repas (comme il est assez habituel), celui-ci reste dans l'estomac pendant toute la durée de la digestion stomacale : il subit, d'autre part, l'attaque de la sécrétion acide

ou même peptique, ce qui n'est pas sans inconvénient lorsqu'il est altérable par elle. Le meilleur moyen de soustraire un médicament à l'action du suc gastrique et inversement, de soustraire une muqueuse gastrique à l'action d'un médicament, est de l'administrer à jeun dans une grande quantité de solution isotonique.

Enfin les *médicaments insolubles* (poudre, cachet) restent sur le filtre constitué par les plis de la muqueuse pylorique, alors que leur excipient passe clair. Ils passent, au contraire, avec le liquide s'ils lui sont incorporés en émulsion stable, dans un julep gommeux par exemple.

En résumé, pour estimer les avantages d'une forme pharmaceutique sur la vitesse d'absorption et l'altération de la muqueuse, on doit tenir compte de trois facteurs : 1° la *concentration* (les solutions les moins concentrées passant le plus vite); 2° l'*osmo-nocivité* (les solutions étant d'autant moins nocives pour la muqueuse qu'elles se rapprochent de l'isotonie ; 3° les *réactions sécrétoires provoquées* (la sécrétion chlorhydropeptique notamment).

Aussi les *solutions aqueuses*, proches de l'isotonie, ont-elles un temps minimum de passage et une nocivité minima. Les solutions trop concentrées, ou incorporées dans du sirop, séjournent dans l'estomac et irritent la muqueuse aussi bien par osmo-nocivité que par action directe du médicament sur l'épithélium.

Ces recherches ont été, récemment, reprises par Léon Meunier qui est arrivé à des conclusions semblables aux nôtres.

B. — Médicaments digestifs.

1° Injections sous-cutanées de purgatifs (173). — A la suite de nos recherches sur la perfusion intestinale (page 95) et après constatation des effets produits par une série de purgatifs introduits avec le liquide de perfusion dans les vaisseaux, nous avons repris l'étude de l'administration extra-intestinale des purgatifs.

Contrairement à ce qu'avait pensé Rabuteau, les purgatifs n'agissent pas uniquement par action osmotique. On doit tenir compte de leur action péristaltogène, de leur action sécrétoire propre et enfin de phénomènes secondaires qui résultent de la réaction de différents organes, ainsi que nous nous sommes efforcé de le préciser.

Chez l'animal, le *sulfate de soude*, même à très faible dose, a, par voie veineuse une action péristaltogène évidente dans nos expériences de perfusion. Le *sulfate de magnésie* a, au contraire, une action paralysante

sur la motricité intestinale et une action sécrétoire prédominante. Le *séné* agit des deux façons. De plus, le sang, l'extrait intestinal d'animaux traités par le séné a une action péristaltogène indirecte. L'aloès, le cascara, etc. manifestent également leur action après absorption extra-intestinale. Tels sont les phénomènes physiologiques sur lesquels peut s'appuyer la médication sous-cutanée purgative.

Cliniquement, on obtient une action purgative ou laxative par l'injection sous-cutanée d'un grand nombre de substances (sulfate de magnésie, séné, cascara, bourdaine, etc.). MM. Albert Robin et Sourdel ont, simultanément, préconisé surtout le sulfate de magnésie. L'effet est produit à petites doses et ce n'est pas là un des moindres avantages de ce mode de médication : il est doux et se prolonge. Il est, par contre, assez inconstant.

Les indications sont multiples; mais on doit réserver la voie sous-cutanée aux cas où cette méthode a des avantages incontestables : dans les cas où la voie digestive est inutilisable (en raison des vomissements), ou doit être ménagée (ulcères, appendicite, etc.), lorsque l'on veut obtenir une action à faible dose ou prolongée, etc.

Nous basant sur les propriétés différentes des purgatifs sur le muscle intestinal, nous donnons de préférence le sulfate de magnésie dans les cas de constipation spasmodique, dans la colique de plomb, etc., tandis que le sulfate de soude, le séné, etc. sont meilleurs dans la constipation atonique.

Les inconvénients locaux sont peu importants avec les injections de purgatifs salins, de cascara, etc., généralement bien supportées et non douloureuses : par contre le séné donne un certain degré d'inflammation locale; quant à l'hormone péristaltique, elle a, en injections sous-cutanées des inconvénients considérables, qui nous ont fait y renoncer.

2° Mécanisme des actions purgatives (sulfate de soude, sulfate de magnésie, etc.). — Nous avons étudié : *a*) l'action péristaltogène; *b*) l'action sécrétoire; *c*) l'action cytologique sur la muqueuse des différents types de purgatifs.

a) L'*action péristaltogène* est variable suivant les purgatifs employés. Avec le séné et le sulfate de soude, il y a augmentation évidente du péristaltisme, facile à mettre en évidence par la technique de la perfusion; les humeurs mêmes des animaux purgés (sérum, extrait d'intestins, etc.) ont acquis des propriétés péristaltogènes que nous avons cherché à utiliser pratiquement.

Le sulfate de magnésie, au contraire, semble agir en sens inverse et supprime les mouvements intestinaux, ainsi qu'on le voit facilement sur les anses intestinales mises à nu ou en survie : d'où son application dans les cas de spasme, dans la colique de plomb par exemple, ou dans la constipation spasmodique.

b) L'*action sécrétoire ou transsudative* est, elle aussi, variable, et tient, non seulement à la concentration moléculaire et aux lois de l'osmose, mais aussi à l'action propre des divers ions. C'est ainsi que l'ion Mg. nous a donné une transsudation supérieure à celle que l'on aurait avec une solution de même concentration de chlorure de sodium ou de sucre.

c) L'*action cytologique* (desquamative, leucocytaire, etc.) des divers purgatifs a été, d'autre part, étudiée ; elle continue à faire l'objet de nos recherches avec Harvier sur des chiens munis de fistules de Vella.

3° **Laxatifs mécaniques (Gélose ; Mucilagineux ; Cholestérine ; Lanoline, etc.).** — Nous avons étudié l'action péristaltogène des corps étrangers par la technique de la perfusion (page 93). Nous avons montré que l'introduction d'un bol solide, dans une anse perfusée, en provoquant des excitations mécaniques, détermine spontanément des contractions péristaltiques efficaces. Nous avons, d'autre part, au point de vue clinique, étudié certains laxatifs mécaniques.

La *gélose*, préconisée par le Pr Schmidt (de Dresde), afin d'agir mécaniquement sur le péristaltisme et d'empêcher la déshydratation des résidus intestinaux, ressemble, par plus d'un point, à l'ancienne méthode de traitement par les mucilagineux ; nous avons contribué à introduire en France cette excellente méthode.

Depuis, nous avons cherché à utiliser diverses autres substances susceptibles de conserver de l'eau dans les résidus digestifs et d'en empêcher la dessiccation qui, si souvent, est un osbtacle à leur évacuation. Nous avons étudié à cet égard la *cholestérine*, qui règle en partie la rétention et les échanges d'eau. Nous avons notamment utilisé la *lanoline* qui, on le sait, est riche en cholestérine et qui peut incorporer et garder un poids d'eau assez important.

Nous avons, d'autre part, en 1906, dans une leçon de l'hôpital Saint-Antoine et dans la thèse de Lafont (Toulouse, 1906), préconisé pour divers traitements digestifs, notamment pour le traitement des ulcères gastriques, l'huile de vaseline qui, plus récemment, a fait l'objet des travaux de Schmidt et surtout de Lane, comme exonérant intestinal.

4° **Les insufflations gazeuses en thérapie gastro-intestinale (144).** — La

méthode des insufflations gazeuses qui dérive de nos recherches sur les gaz digestifs (page 102), nous a souvent rendu service en thérapie gastro-intestinale. Par voie gastrique, il suffit de mettre en communication une sonde, introduite dans l'estomac, avec un ballon d'oxygène, et d'interposer, entre l'un et l'autre, une soufflerie de thermocautère qui refoule l'oxygène. De même, par voie rectale, on introduit facilement l'oxygène dans le colon grâce à une soufflerie montée sur une sonde de Nélaton d'une part, sur le ballon d'oxygène d'autre part.

Les insufflations gastriques agissent directement en stimulant la muqueuse dans sa motricité et sa sécrétion. Elles semblent améliorer, à la fois, l'atonie de certains dilatés et l'inertie glandulaire de certains apeptiques. Elle permet, d'autre part, de réaliser, rythmiquement, des modifications de volume et de pression qui constituent une véritable gymnastique du muscle gastrique. L'oxygène paraît, d'autre part, modifier certains processus microbiens et agir sur la flore anaérobie.

De fait, dans certains cas d'embarras gastrique avec langue saburrale, les injections gastriques d'oxygène modifient rapidement les troubles digestifs. Il en est de même dans les cas d'atonie gastro-intestinale.

Nous avons appliqué cette méthode en vue de l'absorption d'oxygène dans certains cas d'asphyxie ; mais les résultats ne sont pas probants car l'absorption d'oxygène par la muqueuse digestive est assez faible. Néanmoins cette méthode a été employée depuis, notamment par Ramond, Bayeux, etc., concurremment à la méthode sous-cutanée, dans les asphyxies et les hyposphyxies.

5° **Le traitement de la lithiase biliaire** (123). — Dans le rapport que le Pr Gilbert a présenté avec nous et Jomier au Congrès de Genève de 1908, sont étudiés les divers traitements de la lithiase et, notamment, le traitement de la colique vésiculaire.

Le *traitement préventif* dérive des idées actuelles sur le processus infectieux de la lithiase, particulièrement après certaines infections biliaires (à b. d'Eberth, par exemple) : on doit surtout, en pareil cas, tendre à la stérilisation de la vésicule.

Le *traitement curatif* se présente sous deux formes :

a) Dans la *colique hépatique ordinaire*, provoquée par de petits calculs ou par du sable, on sera autorisé à provoquer ou à aider la migration des calculs par un traitement de force évacuateur : on utilisera, notamment, les cholagogues, les purgatifs, etc.

b) Dans la *colique vésiculaire*, au contraire, le calcul ne peut être

éliminé : on doit donc rejeter la médication évacuante et obtenir la *tolérance vésiculaire*, grâce à un traitement de douceur, à des médicaments calmants (opium, antipyrine, glace, etc.), à une diététique sévère (petits repas rapprochés, lait écrémé, etc.) afin d'immobiliser la vésicule et de la rendre tolérante, sans chercher à forcer l'obstacle.

Traitements de force et traitements de douceur ont donc, l'un et l'autre, des indications nettes et exclusives que nous avons établies.

6° **Les régimes dans l'achylie pancréatique** (148). — L'achylie pancréatique exige un traitement diététique différent suivant que le pancréas seul est touché (cas relativement rare et surtout mal diagnostiqué), ou que les fonctions digestives complémentaires de l'estomac et du foie sont simultanément atteintes.

a) Dans l'*achylie pancréatique simple*, le régime ne sera ni très restrictif, ni très sévère, puisque la plupart des aliments usuels sont assimilés grâce aux autres glandes. On s'attachera surtout à fournir des aliments de digestion facile, en quantité supérieure à la normale, pour tenir compte du gâchage digestif lié à l'insuffisance pancréatique. On cherchera, d'autre part, à suppléer à l'achylie par l'opothérapie pancréatique directe. Au surplus, il s'agit d'une diététique schématique, car ces cas sont exceptionnels.

b) Dans l'*achylie pancréatico-biliaire* (par induration lithiasique, cancer de la tête, etc.), le régime doit tenir surtout compte de l'élaboration défectueuse des graisses : on en réduira donc la quantité ; et on les donnera déjà émulsionnées par du carbonate de soude, de la bile, de l'extrait pancréatique.

On évitera les régimes putrescibles : car on connaît la fétidité spéciale des selles dans les cas d'acholie digestive. Le régime sera donc, avant tout, lacto-végétarien.

c) Dans l'*achylie pancréatico-gastrique*, qui est fréquente (car une des glandes commande l'autre, l'achlorhydrie provoquant, par manque de sécrétine, l'absence de sécrétion pancréatique ; l'altération pancréatique provoquant, inversement, par voie réflexe, l'achylie gastrique), on n'aura à sa disposition que peu d'aliments susceptibles de digestion. Les albuminoïdes seront exclues ; les graisses ne seront qu'en partie émulsionnées par la bile et absorbées ; les hydrates de carbone ne seront transformés que par la salive. Un aliment surtout paraît alors favorable, la caséine, qui peut être entièrement assimilée par l'intestin seul, grâce à son érepsine.

d) Dans l'*achylie complète* (gastro-pancréato-biliaire), les sucres, l'alcool, la caséine, les peptones, les amino-acides, les hydrocarbonés seront seuls assimilés. La nutrition sera précaire et il y aura lieu d'utiliser les ferments actifs déficients.

C. — Autres médicaments

Etude physiologique et thérapeutique du Cécropia (66). — Avec M. Gilbert, nous avons étudié les propriétés d'une plante des Antilles, le *Cécropia*, qui produit, expérimentalement, une augmentation considérable d'amplitude des contractions cardiaques. La diurèse est généralement très remarquable.

Cliniquement, chez une série d'asystoliques, nous avons obtenu souvent des effets très remarquables : Crise urinaire, ralentissement et régularisation des pulsations ; action comparable à celle de la digitale. Les effets semblent, malheureusement, inconstants suivant la provenance de la plante.

Localisation du Brome dans les différents tissus, après administration thérapeutique (211). — Nous avons, avec M. Jean Coirre, recherché et dosé le brome, par la méthode de Denigès et Chelle, dans les différents viscères, après administration de bromure de potassium, de bromoforme, de combinaison bromée lipoïdique, etc.

Nous avons trouvé une fixation élective du Br au niveau des centres nerveux, en combinaison avec les lipoïdes, tandis qu'il ne s'en retrouve pas en combinaison albuminoïdique. Le neurotropisme du Br s'explique donc, en partie, par son affinité pour les lipoïdes cérébraux.

Traitement de la tachycardie paroxystique par de petites doses de digitale (170). — Observation d'un cas très grave dans lequel les crises ont cessé complètement chaque fois qu'a été utilisée la méthode des petites doses continues de digitale (quatre centièmes de mmgr. de digitaline par jour).

Traitement du délirium tremens par les hautes doses de sulfate de strychnine. — Nous avons montré, avec Baufle, que des doses supérieures à 2 centigrammes de sulfate de strychnine constituent une médication efficace à opposer à l'agitation et au délire des alcooliques.

CINQUIÈME PARTIE

TRAVAUX PUBLIÉS PENDANT LA GUERRE

Nous citerons brièvement les principales recherches effectuées depuis la guerre dans les différents postes où nous avons été mobilisé.

a) Infections de guerre : fièvre typhoïde, tétanos, infections des blessures

Pendant une première période de dix-neuf mois (août 1914 à mars 1916), étant successivement médecin-chef d'un régiment mobilisé dans les Vosges, d'un secteur de défense dans un camp retranché, puis d'un hôpital de contagieux, nous avons pu étudier diverses infections de guerre.

Nous avons étudié, avec Weill-Hallé, l'**hémoculture, la biliculture et la coproculture des bacilles typhiques** lors de l'épidémie de 1914-1915.

Pour l'*hémoculture* (220), nous avons donné une technique de culture simultanée en bile et en bouillon superposés, le bouillon surnageant la bile et s'ensemençant spontanément dès que la culture en bile se développe, ce qui permet un résultat particulièrement rapide.

La *biliculture* (217-218-220), surtout, constitue un procédé original : elle nous a permis de déceler, presque constamment, dans la bile des typhiques (recueillie par tubage duodénal ou par reflux gastrique provoqué au moyen d'huile ingérée), l'existence des bacilles spécifiques, dans des conditions très favorables d'isolement et d'identification rapides.

L'avantage de cette technique est de déceler facilement le bacille typhique après la première semaine, à une période où l'hémoculture est devenue négative et où l'on ne peut guère compter sur la séroréaction en raison du grand nombre de vaccinés à agglutination positive : nous avons montré, en effet, que, positive dès la fin de la première semaine, la biliculture reste positive encore plusieurs semaines et parfois plusieurs mois après la défervescence.

Pour la *coproculture* (219-220), nous avons utilisé, afin de déceler les bacilles typhiques dans les selles, notre méthode des tubes de sable (p. 171), qui permet l'isolement du bacille typhique, plus mobile que les autres microbes des selles : il suffit alors d'identifier, par les procédés classiques (culture sur plaques et agglutination par sérum spécifique), les premiers germes qui ont franchi la couche de sable.

Ces méthodes convergentes nous ont permis de préciser la *répartition des bacilles typhiques dans l'organisme aux diverses périodes* de l'infection : à la période initiale de septicémie, d'une durée de huit jours environ, succède une période de fixation viscérale et d'élimination glandulaire qui se prolonge généralement deux semaines après la défervescence, et parfois beaucoup plus longtemps. La recherche des bacilles dans la bile et les selles permet, à cette période, une prophylaxie rationnelle par l'isolement du sujet pendant le temps strictement nécessaire.

Elle permet, d'autre part, le *traitement méthodique des porteurs de germe* convalescents (227) : Parmi les divers traitements que nous avons essayés pour provoquer la disparition des bacilles, indéfiniment persistants, de certains sujets, nous citerons surtout l'injection de *vaccins en bile*, les substances vaccinantes s'éliminant avec la bile par les voies biliaires : nous avons obtenu, par cette méthode, des résultats fort intéressants, bien que parfois encore inconstants.

Nous avons insisté, d'autre part, sur la bénignité particulière de l'*infection typhique chez les vaccinés* (222). Enfin nous avons montré la *diffusion du bacille typhique dans les milieux hospitaliers* (221), dans les poussières des salles, dans les râclures d'ongles, et l'intestin des infirmiers, etc. L'absence d'élimination biliaire montre qu'il n'y a pas eu, chez eux, infection typhique ; mais la présence des germes spécifiques dans leurs selles explique l'éclosion de la maladie qui se produit parfois tardivement, au moindre fléchissement de l'organisme.

Les mêmes techniques nous ont permis d'isoler des germes voisins des paratyphiques chez sept enfants au cours d'une *épidémie familiale d'ictère infectieux* (223), survenue à Bruyères (Vosges), les germes isolés étant agglutinés spécifiquement par les sérums de nos divers malades.

Nous avons étudié l'évolution, si particulière, du **tétanos post-sérique** et l'action favorable du **choc séro-anaphylactique** sur le tétanos (224).

Enfin nous avons étudié les ***infections des blessures de guerre d'origine vestimentaire*** (225-226). Nous avons cherché à réaliser pratiquement l' « antiseptisation des vêtements » (229), si constamment souillés de germes telluriques et stercoraux et qui entraînent ceux-ci dans les plaies. Nous avons principalement cherché à réaliser l'imperméabilisation du vêtement (qui déjà le préserve contre les souillures) à l'aide d'antiseptiques capables de faire disparaître les germes et les spores dont il est chargé. Des résultats concluants nous ont été donnés par l'imperméabilisa-

tion à l'aide de savons de cuivre et de zinc déposés sur la fibre : leur valeur antiseptique est telle que, trempés plusieurs heures dans des cultures de streptocoques, de staphylocoques, de perfringens, de tétanos, puis transportés dans des milieux de cultures ou inoculés à des animaux, les fragments d'étoffe ainsi traités ne donnent ni cultures, ni accidents, alors que les étoffes témoins se montrent vectrices de germes virulents.

D'autres procédés sont relatifs à l'addition d'antiseptiques solubles dans les solvants du caoutchouc, de l'huile, de la paraffine qui servent à l'imperméabilisation du vêtement.

Si ce procédé permet, pratiquement, de lutter contre les infections de guerre d'origine vestimentaire, il reste, malheureusement inefficace contre les infections telluriques vis-à-vis desquelles le vêtement ne réalise qu'une protection partielle.

b) *Infections d'importation exotique*

Paludisme ; dysenterie ; pneumococcie des tropicaux, bilharziose, etc.

Dans une deuxième période, de mars 1916 à janvier 1917, nous avons, comme médecin-chef du secteur médical de Marseille, soigné un grand nombre de rapatriés de l'Armée d'Orient, de coloniaux, d'exotiques, hospitalisés dans la XV[e] région à leur débarquement.

Nous avons, chez des Annamites et des Sénégalais, observé, avec de Kerdrel, des **épidémies de pneumococcies** (228), avec septicémie (hémocultures positives dans 50 °/₀ des cas) avec localisations multiples (péricardites purulentes ; médiastinites, pleurésies purulentes, etc.), la mortalité dépassant parfois 80 °/₀. Nous avons procédé à divers essais thérapeutiques (vaccins, injections de sérum de convalescent) : les résultats ont paru favorables, mais non constants.

Nous avons, principalement, étudié le **paludisme chez les rapatriés de Macédoine**. Le grand nombre de cas graves ou tenaces observés pendant la période estivo-automnale de 1916 nous a engagé à utiliser méthodiquement les *injections intraveineuses de quinine dans le paludisme* (230). Avec de Kerdrel, nous employons, généralement, une ou plusieurs ampoules de quinine-uréthane à 0 gr. 40 diluées, dans 20 cc. d'eau physiologique ; dans les accès pernicieux algides et comateux, nous les diluons dans 1 litre d'eau salée. Ces injections veineuses, dont nous avons fait plusieurs centaines, ne nous ont jamais donné d'accidents : elles sont

indolores et, par là même, préférées par les malades aux injections interstitielles de quinine. Enfin elles nous ont paru beaucoup plus actives : 0 gr. 80 en injection intraveineuse nous paraissant équivaloir à 3 gr. par voie digestive. La rapidité d'élimination est par contre, telle que l'on ne peut compter sur un effet tardif : les injections veineuses de quinine nous paraissent donc surtout un médicament d'assaut, énergique et rapide, à utiliser dans les formes graves, dans les séries prolongées d'accès, dans les formes tenaces et rebelles.

La *médication arsénicale dans le paludisme*, par le néo-arsénobenzol notamment (238), que nous avons étudiée concurremment, a, elle aussi, une valeur antiparasitaire directe, principalement sur le *Pl. vivax*, en même temps qu'une valeur tonique et hémopoïétique. Son action est peut-être plus lente, mais plus soutenue. D'ailleurs, elle non plus, comme la médication quinique, n'a pas une action stérilisante définitive et doit être administrée par cures répétées, alternées avec les cures quiniques.

Nous avons enfin étudié l'action, sur le paludisme et son hématozoaire, d'un grand nombre d'agents (inhalations d'ozone, radiothérapie, métaux rares, etc.) : ces recherches, encore incomplètes, ne sont pas encore publiées.

L'étude des accès palustres et de leur intermittence nous a conduit à rechercher le *mécanisme de la disparition des schizontes* (234 et 235) au cours même de l'accès, disparition particulièrement évidente lorsque les accès, tout en étant séparés par des phases d'apyrexie et de bien être, reviennent encore avec une périodicité septane ou polyseptane : on constate, en effet, que les schizontes apparaissent alors dans le sang périphérique seulement au moment des accès et disparaissent dans l'intervalle.

L'accès représente, pour nous, une véritable *crise de destruction parasitaire*, ayant une signification nettement défensive : nous avons constaté que, non seulement les schizontes disparaissent du sang périphérique (et même du sang splénique et hépatique) à la fin de l'accès, mais encore que l'on y observe, alors, de nombreuses formes de régression des parasites. Nous avons constaté, d'autre part, in vitro, une action destructrice directe sur les schizontes, du sérum prélevé en fin d'accès. Cette *action schizolytique du sérum* nous paraît liée à une action schizolytique analogue que nous avons constatée avec des *extraits leucocytaires et spléniques*. On s'explique ainsi le rôle défensif de la splénomégalie : les extraits hépatiques n'ont aucune action semblable. Diverses conséquences pratiques dérivent de ces recherches, qu'il est actuellement difficile de poursuivre en France, étant donnée l'heureuse décroissance du paludisme de Macédoine.

c) *Affections digestives*

Une affectation militaire nouvelle, en nous chargeant d'un service spécial et d'une consultation de maladies digestives, a donné à nos recherches une orientation différente.

Nous avons étudié, notamment, l'**amibiase dysentérique**, l'évolution des *entérites amibiennes latentes*, si souvent méconnues (239), leur traitement par des *lavements d'ozone*, bien supportés même en cas de spasme-colique, et qui, en distendant les boursouflures intestinales, mettent directement l'antiseptique au contact des ulcérations où le parasite persiste : nos résultats, qui n'ont été encore qu'annoncés, se montrent très satisfaisants quant à la disparition des kystes, même dans les cas rebelles à l'émétine.

Nous avons étudié, avec M[lle] Bruyère, certaines *crises motrices du tabes* (241) caractérisées uniquement par des vomissements incoercibles, du hoquet, des hématémèses, donnant cliniquement lieu à un syndrome qui rappelle celui d'un ulcère perforé.

Nous avons étudié les lésions vasculaires d'une **hépatite syphilitique**, caractérisées par des lésions veineuses ayant provoqué une hématémèse mortelle en un point où appuyait un éperon calcaire de *spléno-artérite oblitérante et kystique* et par un type très spécial d'endartérite par prolifération initiale de l'endothélium vasculaire.

Enfin nous poursuivons avec Mauban, l'**étude clinique du suc duodénal** recueilli par tubage direct dans les diverses affections digestives. Nous avons étudié, tout d'abord, une série de techniques nouvelles permettant une estimation qualitative et quantitative de ses éléments.

Une première note est relative à une *réaction colorée de la stéapsine en plaques de gélose-graisse émulsionnée* (243) : il suffit de déposer, sur une plaque de gélose à laquelle on a incorporé 1/40[e] de graisses émulsionnées, une goutte du liquide d'essai et de porter une heure à l'étuve : s'il y a de la stéapsine, il se produit une saponification et, pour mettre les savons en évidence, il suffit de faire agir comme révélateur une solution de sulfate de cuivre qui donne des savons de cuivre, d'un beau bleu caractéristique.

D'autres recherches seront prochainement publiées permettant d'apprécier qualitativement et quantitativement la trypsine, l'amylopsine, les pigments et les sels biliaires. Elles ont, en clinique et en thérapeutique digestive, des applications immédiates.

V. — INDEX CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1894. — 1. Infections pancréatiques ascendantes expérimentales. Glycosurie ou diabète consécutifs (avec CHARRIN). *Soc. Biologie*, 26 mars 1894.

2. Action de l'urine et de la bile sur la thermogénèse (avec CHARRIN). *S. B.*, 23 juin.

3. Recherches calorimétriques sur l'action de l'urine et de la bile (avec CHARRIN). *Arch. Physiologie*, 1894.

4. Influence des lésions des tissus sur leur aptitude à fixer des substances solubles (avec CHARRIN). *C. R. A. Sciences*, 20 août 1894.

1895. — 5. Signification antitoxique de l'élimination menstruelle (avec CHARRIN). *Semaine médicale*, 1895.

1896. — 6. Persistance de la pigmentation dans les greffes épidermiques (avec Mlle DEFLANDRE). *Soc. Biologie*, 15 février 1896.

7. Greffe et pigmentation (avec Mlle DEFLANDRE). *Soc. Biologie*, 25 avril 1896.

8. Injections de pigments mélaniques. *Soc. Biologie*, 1896.

9. Nerfs chromato-moteurs chez la grenouille. *Soc. Biologie*, 1896.

10. Emploi de la gélatine comme hémostatique. *Soc. Biologie*, juillet 1896.

11. Sur un ferment oxydant de la salive et de quelques autres sécrétions. *Soc. Biologie*, 30 mai 1896.

12. Recherches sur le mécanisme de la pigmentation. *Thèse de Doctorat ès sciences naturelles de la Faculté des Sciences de Paris*. 184 pages. Imp. Danel, Lille, 1896.

13. Note prél. sur l'opothérapie hépatique (avec M GILBERT). *S. B.*, 21 nov.

14. Action des extraits hépatiques sur les glycosuries toxiques et nerveuses expérimentales (avec M. GILBERT). *Soc. Biologie*, décembre 1896.

15. Action des extraits hépatiques sur la glycosurie alimentaire (avec M. GILBERT). *Soc. Biologie*, décembre 1896.

1897. — 16. Le mécanisme de la pigmentation. *Bulletin scientifique de France*, 1897.

17. Organisation de la fibrine introduite artificiellement dans le péritoine (avec CORNIL). *Soc. Anatomique*, 1897.

18. Un cas de tuberculose génito-urinaire. *Soc. Anatomique*, 1897.

19. Opothérapie hépatique dans les hémorragies (avec M. GILBERT). *S. B.*, 8 mai.

20. Opothérapie hépatique dans le diabète sucré (avec GILBERT). *S. méd.*, 9 mai.

21. Réparation des pertes de substance du foie (avec CORNIL). *Ac. méd.*, 29 juin.

22. De l'hémostase par la gélatine. *Presse méd.*, 18 septembre 1897.

23. Cicatrisation et reconstitution des cavités et conduits muqueux après une large ouverture (avec CORNIL) *Acad. méd.*, 26 déc. 1897.

24. De la sclérose tuberculeuse du pancréas. *C. R. Acad. Sciences*, 1897.

1898. — 25. Pathogénie de la pancréatite hémorragique. *Soc. Biologie*, février 1898.
26. Pathogénie des scléroses du pancréas. *Soc. Biologie*, février 1898.
27. Recherches expérimentales et cliniques sur les pancréatites. *Thèse doctorat en médecine*, Paris, Steinheil, mars 1898.
28. Pathogénie des pancréatites. *Presse méd.*, 11 mai 1898.
29. Sur la régénération des muqueuses. *Acad. méd.*, 19 juillet 1898.
30. Maladies du pancréas (avec M. Richardière). In *Traité de médecine*, Brouardel et Gilbert, J.-B. Baillière et fils, 1898.
31. Indications de la gélatine comme hémostatique. *Presse méd.*, 1898.
32. Rapport sur l'état actuel de l'opothérapie (avec M. Gilbert). *IVe Congrès de médecine de Montpellier*, 1898.
33. L'opothérapie (avec M. Gilbert). Masson, 1898.
34. Cicatrisation des plaies du foie (avec Cornil). *Sem. méd.*, nov. 1898.
35. Régénération cicatricielle des conduits muqueux et de leur revêtement épithélial (planches) (avec Cornil). *Arch. méd. exp.*, 6 novembre 1898.
36. Réparation des canaux et cavités. Processus de régénération de leurs muqueuses (avec Cornil). *Presse méd.*, 1898.
37. Un cas de sarcome angioplastique (avec M. R. Marie). *Soc. Anat.*, 1898.
38. Anomalies génito-urinaires chez un cobaye (avec M. O. Josué). *Soc. Biol.*, 1898.
39. Sur les rapports qui existent entre les quantités de glucose absorbées et éliminées (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 19 mars 1898.
40. Causes influençant l'élimination du glucose (avec Gilbert). *S. B.*, 19 mars.

1899. — 41. Régénération cicatricielle des cavités muqueuses et de leur revêtement épithélial (avec Cornil). *Arch. méd. exp.*, mai 1899.
42. Les régénérations d'organes. Un vol. *Actualités méd.* J.-B. Baillière et fils.
43. Reproduction expérimentale de la pneumonie fibrineuse aiguë par la toxine pneumococcique. *Soc. Biologie*, 1899.
44. Influence de la tuberculine sur les cultures de bacille de Koch. *Soc. Biol.*

1900. — 45. Lésions cardiaques et musculaires provoquées par la toxine pneumococcique (avec M. Louis Fournier). *Soc. Biologie*, 10 février 1900.
46. Recherches sur le pneumocoque et ses toxines (avec M. L. Fournier). *Arch. méd. exp.*, mai 1900.
47. Le problème thérapeutique des régénérations d'organes. *Presse méd.*, 6 janv.
48. Les réparations expérimentales de tissus. *Rapport à la Sect. d'an. path. du XIIIe Congrès intern. de médecine*, Paris. 1900.
49. Opothérapie et Opodiagnostic dans le diabète sucré (avec M. Gilbert). *Congrès intern. de médecine*, 1900.

1901. — 50. Un cas d'angine de Vincent (avec M. Louis Fournier). *Soc. Biol.*, 9 fév. 1901.
51. Sérum anti-pancréatique (avec M. Marcel Garnier). *Soc. Biol.*, 27 avr. 1901.
52. Sur la kinase pancréatique (à propos d'une communication de M. Delezenne). *Soc. Biologie*, 21 décembre 1901.
53. Des conditions de fixation de la pepsine sur les albuminoïdes (avec M. Chassevant). *Soc. Biologie*, 28 décembre 1901.

1902. — 54. Topographie segmentaire de la pneumonie franche. *Presse médicale*, 25 janvier 1902.

55. Sur le pouvoir amylolytique du sérum dans les insuffisances pancréatiques. *Soc. Biologie*, 24 mai 1902.
56. Technique des cultures en tubes de sable (avec M. Garnier). *S. B.*, 21 juin.
57. Emploi des tubes de sable comme méthode générale d'étude, des micro-organismes mobiles (avec M. Garnier). *S. B.*, 5 juillet.
58. Sur une lésion exclusive des cellules endothéliales du foie par la cocaïne (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 6 décembre 1902.
59. Valeur hémostatique de l'adrénaline (avec M. Josserand). *S. B.*, 29 nov.
60. Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration (avec M. Josserand). *Soc. Biologie*, 20 décembre 1902.
61. La fonction adipo-pexique du foie dans ses rapports avec la nature des graisses ingérées (avec Mlle Deflandre). *Soc. Biologie*, 27 décembre 1902.
62. Les fonctions hépatiques (avec M. Gilbert). 1 vol. in-8, Masson, 1902.
63. Les injections intra-trachéales de mercure dans le traitement de la syphilis. *Pr. méd.*, novembre 1902.
64. Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline (avec M. Josserand). *Soc. Biologie*, 10 février 1902.

1903. — 65. La médication hémostatique. 1 br. 40 p. *Monogr. Critzmann.* Masson, 1903.
66. Note préliminaire sur l'action physiologique et thérapeutique du Cécropia (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 2 mai 1903.
67. Sur la présence de bacilles de Koch encapsulés dans un cas de tuberculose humaine. *Soc. méd. hôp.*, octobre 1903.
68. Sur un cas de pseudo-paralysie saturnine d'origine hystérique (avec M. Lamouroux). *Soc. méd. hôp.*, octobre 1903.
69. Sur un appareil destiné à faciliter la circulation périphérique (Cœur périphérique artificiel). *Soc. méd. hôp.*, 4 décembre 1903.

1904. — 70. Absorption des solutions salines par l'intestin (avec M. Amet). *S. B.*, 30 avr.
71. Sur la toxicité des liquides d'œdème. *Soc. méd. hôp.*, 3 juin 1904.
72. Action du NaCl sur le pneumocoque et l'infection pneumococcique (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 4 juin 1904.
72 *bis*. De l'action locale des anesthésiques et de la pilocarpine sur les échanges salins intestinaux (avec M. Amet). *Soc. Biologie*, 1084.
73. Greffes vésicales et formation de cavités kystiques. *Soc. Biol.*, 25 juin 1904.
74. A propos d'un cas de supertuberculisation. *Presse méd.*, 2 juillet 1904.
75. L'évolution des greffes de muqueuse gastrique. *Soc. Biologie*, 22 oct., 1904.
76. Méthode clinique d'exploration stomacale après repas fictif. *Soc. Biologie*, 26 novembre 1904.
77. Signification défensive et antitoxique des surcharges graisseuses pathologiques (avec Mlle Deflandre). *Soc. Biologie*, 10 décembre 1904.
78. Réflexe œsophago-salivaire et réflexe œsophago-lacrymal. *Pr. méd.*, 24 déc.

1905. — 79. Sur l'évolution des greffes de muqueuse biliaire. *Soc. Biologie*, 14 janvier 1905.
80. Modifications subies dans l'estomac et le duodénum par les solutions salines suivant leur concentration moléculaire : le réflexe Δ régulateur du sphincter pylorique. *Soc. Biologie*, 28 janvier 1905.
80 *bis*. Greffes de muqueuses et pathogénie des cavités kystiques. *A. méd. exp.*,

81. Dosage clinique de l'acidité gastrique par la méthode des tubes capillaires. *Soc. Biologie*, 4 février 1905.
82. La traversée pylorique de l'ovalbumine suivant son état physique (avec M. CHASSEVANT). *Soc. Biologie*, 1er avril 1905.
83. La traversée pylorique de l'ovalbumine en solution homogène (avec M. CHASSEVANT). *Soc. Biologie*, 8 avril 1905.
84. Sur l'obésité toxique (avec M. AMET). *Soc. Biologie*, 6 mai 1905.
85. Passage pylorique des solutions de glucose (avec CHASSEVANT). *S. B.*, 24 juin.
86. Sur la différence d'équilibration intestinale des solutions salines suivant leur nature chimique (avec M. AMET). *Soc. Biologie*, 24 juin 1905.
87. Action des lymphagogues sur les échanges salins intestinaux (avec M. AMET). *Soc. Biologie*, 1er juillet 1905.
88. Des modifications subies dans l'estomac et le duodénum par les solutions acides ingérées (avec M. CHASSEVANT). *Soc. Biologie*, 8 juillet 1905.
89. Parathyroïdite tuberculeuse (avec M. DELION). *Soc. Biologie*, 21 octobre 1905.
90. De la dégénérescence des îlots de Langerhans en dehors du diabète (avec M. AMET). *Soc. Biologie*, 28 octobre 1905.

1906. — 91. Hypertrophie langerhansienne dans les cirrhoses alcooliques (avec M. AMET). *Soc. Biologie*, 20 janvier 1906.

92-93. Sur différents types pathogéniques d'obésité. Leçons à la Clin. Méd. de Saint-Antoine. *Bull. méd.*, 4 et 10 février 1906.
94. Les abcès sous-phréniques. Leçons à la Clin. Méd. de Saint-Antoine. *Sem. méd.*, 21 février 1906.
95. De l'œdème aigu du poumon dans la pneumonie. *S. M. H.*, 21 février 1906.
96. Cancer wirsunghien de l'ampoule de Vater (avec HARVIER). *S. M. H.*, mars 1906.
97. Cavité pulmonaire à épithélium malpighien (avec AMET). *A. M. exp.*, mars 1906.
98. Purpura hémorragique grave prétuberculeux (avec M. M. BENSAUDE et HARVIER). *Soc. méd. hôp.*, 6 avril 1906.
99. Sur l'épreuve de l'alcool en pathologie gastrique. *Soc. Biologie*, 12 mai 1906.
100. Passage pylorique des graisses (avec M. CHASSEVANT). *S. B.*, 19 mai 1906.
101. Rapport sur le placement familial des vieillards et infirmes *S. M. H.*, mai 1905.
102. Sténose pylorique après ingestion d'acide chlorhydrique. *S. M. H.*, juil. 1906.
103. Sur l'activité hémopoiétique du sérum au cours des régénérations sanguines (avec Mlle DEFLANDRE). *C. R. Académie Sciences*, 27 août 1906.
104. Le coup de pression. *Presse médicale*, 29 août 1906.
105. Les ictères néoplasiques. *Journ. Praticiens*, 12 mai 1906.
106. Sur l'activité hémopoiétique des différents organes au cours des régénérations sanguines (avec Mlle DEFLANDRE). *C. R. Ac. Sciences*, 17 septembre 1906.
107. L'obésité, les adiposes locales et les stéatoses viscérales tuberculeuses. *Rev. de la tuberc.*, octobre 1906.
108. Sur le mécanisme des hyperglobulies provoquées par le sérum des animaux en rénovation sanguine. *Soc. Biologie*, 3 novembre 1906.
109. Les fibres élastiques des cirrhoses du foie (avec AMET). *A. méd. exp.*, 1906.

1907. — 110. Sur l'activité cytopoiétique du sang et des organes régénérés au cours des régénérations viscérales. *Soc. Biologie*, 3 novembre 1906.

111. Contribution à l'étude de l'apoplexie biliaire (avec M. HARVIER). *Arch. méd. exp.*, janvier 1907.
112. Activité néphropoiétique du sang et des reins au cours des régénérations rénales (avec M. LELIÈVRE). *C. R. Ac. Sciences*, 2 avril 1907.
113. Activité néphropoiétique du rein fœtal. *C. R. Ac. Sciences*, 6 mai 1907.
113 *bis*. Sur l'existence de substances néphropoiétiques au cours des régénérations et du développement embryonnaire du rein (avec M. LELIÈVRE). *Arch. méd. exp.*, mai 1907.
114. Hyperplasie hépatique provoquée par l'ingestion de foie régénéré ou fœtal. *Soc. Biologie*, 26 juin 1907.
115. Sur l'origine des gaz digestifs. *Progr. méd.*, 23 novembre 1907.
116. Technique du repas fictif en pathologie gastrique. *S. M. H.*, déc. 1907.
117. Le jeu du sphincter pylorique. *Arch. mal. app. digestif*, novembre 1907.
118. Maladies microbiennes en général. Un vol. in-8 de 228 p., J.-B. Baillière et fils (9 tirages successifs 1907-1914); traduction italienne (avec annotations du Pr MICHÉLI).

1908. — 119. Quelques types cliniques dus aux gaz digestifs. *Progr. méd.*, 4 janvier 1908.
120. Sur le régime alimentaire des goutteux. *Progr. méd.*, 15 février 1908.
121. Les greffes muqueuses : application au traitement des ulcères gastriques. *Soc. Biologie*, mai 1908.
122. Les médicaments de la goutte. *Progr. méd.*, 6 juin 1908.
123. Traitement de la lithiase biliaire. *Rapport au Xe Congrès de médecine*, (avec le Pr GILBERT et M. JOMIER). Genève, septembre 1908.
124. Les syndromes hépato-pancréatiques. *Progr. méd.*, 5 septembre 1908 et *Traité des maladies du foie*, J.-B. Baillière et fils, 1909.
125. Sur la résistance comparative, *in vitro*, des cellules néoplasiques et des cellules normales similaires. *Soc. Biologie*, 24 octobre 1908.
126. Gélose et mucilagineux dans le trait. de la constipation. *Progr. méd.*, 17 oct.
127. Remarque sur l'hémostase opératoire sans ligature (à propos d'une communication de M. CHAPUT). *Soc. Biologie*, 1908.
128. La méthode du renversement latéral droit dans le diagnostic et le traitement des gastrectasies atoniques. *Presse méd.*, 28 octobre 1908.
129. Syndrome périodique (avec M. DESCOMPS). *Soc. méd. hôp.*, 30 octobre 1908.
130. Les greffes muqueuses sur ulcères gastriques expérimentaux. *Arch. méd. exp.*, novembre 1908.
131. L'enseignement de la thérapeutique à la Faculté. *Progr. méd.*, 7 novembre 1908.
132. Maladies des glandes salivaires et du pancréas. *Traité de médecine*, GILBERT et THOINOT, fasc. XX, 1 vol. in-8 de 352 p., J.-B. Baillière et fils, 1908 : Trad. italienne (avec annotations de M. ZOJA).

1909. — 133. Variation du nombre des hématies chez la femme pendant la période menstruelle (avec Mlle DEFLANDRE). *Soc. Biologie*, 16 janvier 1909.
134. Sur la double ordination des cellules bordantes de l'estomac (avec M. LELIÈVRE). *Soc. Biologie*, 23 janvier 1909.
135. Exostoses ostéogéniques multiples familiales (avec BONNIOT). *S. M. H.*, 1909.
136. Le petit cœur des cirrhotiques. *Progr. méd.*, 30 janvier 1909.

137. Morphologie des produits d'excrétion des cellules bordantes (avec M. LELIÈVRE). *Soc. Biologie*, 20 février 1909.
138. Paralysie des muscles biceps et brachial antérieur chez un tabétique (avec MM. GILBERT et DESCOMPS). *Soc. Neurol.*, 4 mars 1909.
139. Cancer du pancréas, terminaison d'un diabète ancien (avec M. GILBERT). *Soc. méd. hôp.*, 5 mars 1909.
140. La diminution du saturnisme dans les hôpitaux. *Progr. méd.*, 29 mars 1909.
141. Erythème noueux et tuberculose. *Soc. méd. hôp.*, mai 1909.
142. Comment prescrire la pepsine ? *Progr. méd.*, 18 sept.
143. Les diverses opothérapies gastriques. *Progr. med.*, 25 octobre 1909.
144. Insufflations gazeuses en thérapeutique gastro-intestinale. *Progr. méd.*, 25 déc.
145. Traitement de la sciatique par l'extension continue. *Progr. méd.* 1909.
146. Les bases de la kinésithérapie et les lois de la mécano-morphose. (*Bibl. de Thérapeutique*, 1909).

1910. — 147. Les syndromes d'hyperorchidie (avec M. BAUFLE). *Progr. méd.*, 12 février 1910.
148. Le régime chez les hypopancréatiques. *Congrès physiothérapie*, mars 1910, et *Presse méd. d'Egypte*, août 1910.
149. Influence de l'adrénaline sur la réparation osseuse et l'évolution du cal (avec M. SLAVU). *Soc. Biologie*, 14 mai 1910.
150. Traitement du prurit vulvaire chez les diabétiques. *Progr. M.*, 28 mai 1910.
151. Éléphantiasis tuberculeux. *Soc. méd. hôp.*, mai 1910.
152. Régime alimentaire des diabétiques. *Journ. méd. franç. d'Egypte*, 1910.
153. Sur un procédé capable d'éviter les accidents d'anaphylaxie sérique (avec M. SLAVU). *Soc. Biologie*, juin 1910.
154. Origine et nature des eaux minérales. *P. M.*, 1er janv. et *Gaz. des Eaux*, 1910.
155. Pancréatites par voies ascendante et descendante. *S. B.*, oct. 1910.
156. Le séné, son mode d'action et ses indications. *Paris méd.*, novembre 1910.
157. Passage pylorique du lait (avec M. SLAVU), *Congr. de physiothérapie*, 1910, et *Arch. mal. digestives*, 1910.
158. Opothérapie, 1 vol. in-8 de 602 p. *Bibliothèque de Thérapeutique* GILBERT *et* CARNOT, J.-B. Baillière et fils, 1910. — Trad. italienne, espagnole et russe.
159. Indications et contreindications des cures créno-climatiques (avec le Pr LANDOUZY). *Bibl. Thérapeutique Gilbert-Carnot.*
160. Hépatite syphilitique nodulaire (avec MM. BRIN et CHABROL). *S. M. H.*, déc.

1911. — 161. Un cas de purpura fulminans avec septicémie à paraméningocoques (avec M. P.-L. MARIE). *Soc. méd. hôp.*, 27 janvier 1911.
162. Technique des greffes de poils dans les réparations des plaies cutanées *Paris méd.*, janvier 1911.
163. Coefficient d'oxydation du soufre. *Soc. Biologie*, 10 juin 1911.
164. Anurie mercurielle de 6 jours, guérison (avec M. LUCAS). *S. M. H.*, 9 juin 1911.
165. La pathologie digestive en 1911. *Paris méd.*, juin 1911.
166. La thérapeutique en 1911. *Paris méd.*, octobre 1911.
167. Généralisation à toute l'attache mésentérique de l'intestin, d'un cancer vésiculaire (cancer en jante) (avec M. BAUFLE). *S. M. H.*, 10 nov.

168. Tumeur cérébrale avec syndrome méningé. (Sarcome du frontal avec granulie cancéreuse des méninges) (avec M. Baufle). *S. M. H.*, 8 déc.
169. L'amylase dans le diagnostic des troubles pancréatiques. *Paris méd.*, 1911.

1912. — 170. Sur le traitement de la tachycardie paroxystique par de petites doses continues de digitale (avec M. Baufle). *Paris méd.*, avril 1912.
171. Sur la vitesse de passage des diverses formes médicamenteuses à travers l'estomac (avec M. Nedey). *Paris méd.*, 9 mai 1912.
172. Pathologie du foie, du pancréas, etc., en 1912. *Paris méd.*, juin 1912.
173. Les injections sous-cutanées de purgatifs. *Paris méd.*, et *S. M. H.*, juin 1912.
175. Sur un procédé pour déterminer la tension ascitique (avec M. Baufle). *Paris méd.*, juillet 1912.
176. Technique de la perfusion intestinale (avec M. Roger Glénard). *S. B.*, 23 mars.
177. Facteurs mécaniques influençant la vitesse de perfusion intestinale (avec M. Roger Glénard). *Soc. Biologie*, 27 avril 1912.
178. Actions vaso-motrices et perfusion intestinale (avec Glénard). *S. B.*, mai 1912.
179. Action de diverses substances sur la motricité intestinale. *Soc. B.*, 8 juin 1912.
180. Absorption des savons et synthèse des graisses à travers l'intestin perfusé (avec M. Dorlencourt). *Soc. Biologie*, 6 juillet 1912.
181. Syndrome hémorragique urémique (avec Rathery et Dumont), *S. M. H.*, juil.
182. Cancer de la valvule iléo-cœcale (avec M. Dumont). *S. M. H.*, juillet 1921.
183. Les idées nouvelles sur la coagulation du sang. *Paris méd.*, septembre 1912.
184. La thérapeutique des syndromes hémorragiques. *Rapport au Congrès de médecine de Paris*, octobre 1912.
185. Hyperplasie thyroïdienne dans le diabète (avec Rathery). *S. M. H.*, 25 oct. 1912.
186. Syndrome hypophyso-génital d'origine syphilitique (avec M. Dumont). *Soc. méd. hôp.*, novembre 1912.
187. L'hémostase par opothérapie hématique. *Paris méd.*, octobre 1912.
188. La thérapeutique en 1912. *Paris méd.*, novembre 1912.

1913. — 189. De l'action du séné sur les mouvements de l'intestin perfusé (avec M. Roger Glénard). *Soc. Biologie*, 18 janvier 1913.
190. Cancer de la valvule iléo-cæcale (avec Dumont). *Paris méd.*, 25 janv. 1913.
191. Perfusion intestinale chez l'animal vivant (avec Roger Glénard). *S. B.*, 15 fév.
192. Après le Congrès d'Éducation physique. *Paris méd.*, 29 mars 1913.
193. Neurotropisme syphilitique familial (avec Dumont). *Paris méd.*, 26 avr. 1913.
194. Tumeur de l'hypophyse; acromégalie, diabète (avec MM. Rathery et Dumont). *Soc. méd. hôp.*, 2 mai 1913.
195 et 196. La climatothérapie : mode général d'action des cures climatiques (avec le Pr Gilbert). *Gaz. eaux*, et *Ann. eaux minérales*, mai 1913.
197. Hypertrophie compensatrice du rein après néphrectomie unilatérale. *Soc. Biologie*, mai 1913.
198. Mouvements du tube digestif et cinématographie. *Journ. Santé publ.*, 1913.
199. La pathologie digestive en 1913. Revue annuelle. *Paris méd.*, juin 1913.
200. Les médications hématiques : 1° médications hémostatiques ; 2° médications hémopoiétiques. *Bibl. Thér.* Gilbert et Carnot, juin 1913.
201. Le traitement local des œdèmes. *Paris méd.*, juin 1913.

202. Les mouvements de l'estomac et du duodénum, étudiés par la méthoda de la perfusion. *Soc. Biologie*, 14 juin 1913.
203. Mouvements de l'estomac, du pylore et du duodénum. Rev. gén., *P. méd.*, juin.
204. La thérapeutique en 1913. Revue annuelle. *Paris méd.*, nov. 1913.
205. Rapport sur l'organisation des enseignements de perfectionnement dans les Facultés de médecine, présenté à la Commission Supérieure de l'Enseignement Médical.

1914. — 206. Action des selles diarrhétiques sur le péristaltisme de l'intestin. *S. Biol.*, 1914.
207. Les gymnastiques viscérales : gymnastique gastrique (avec M. Roger Glénard) *Paris méd.*, 1914.
208. Les gymnastiques viscérales : gymnastique intestinale (avec M. Roger Glénard), *Paris méd.*, mars 1914.
209. Situation et forme des segments digestifs dans les principales positions du corps (avec MM. R. Glénard et L. Gérard), *S. M. H.*, 1914.
210. Etudes radiologiques sur la gymnastique viscérale. *Soc. thér.*, avril 1914.
211. Localisation du Brome dans les tissus après son administration thérapeutique (avec M. Jean Coirre), *S. Biol.*, avril et juin 1914.
212. Syndrome hépato-splénique d'origine tuberculeuse (avec MM. Saint Girons et Turquety), *Paris méd.*, juin 1914.
213. Occlusion intestinale par retournement d'une anse d'intestins. *S. Biol.*, 1914.
214. Cancer primitif des surrénales (avec MM. Saint Girons et Turquety). *Arch. méd. exp.*, juillet 1914.
215. Toxicité comparative du camphre suivant les différents solvants (avec Me Caïris), *S. Biol.*, 26 juin 1914.
216. Tumeur thyroïdienne avec syndrome de Cl. Bernard-Horner, et paralysie récurrentielle (avec M. Chauvet). *S. M. H.*, 31 juillet 1914.
217. La biliculture dans la fièvre typhoïde (avec M. Weill-Hallé). *Ac. Sc.*, 30 nov.

1915. — 218. Biliculture dans la fièvre typhoïde (avec MM. Weill-Hallé et Dellac). *Paris méd.*, 16 janvier 1915.
219. Culture en tube de sable pour le diagnostic rapide de la fièvre typhoïde et le dépistage des porteurs de germes (avec Weill-Hallé). *Ac. Sc.*, 25 janv.
220. Recherche du bacille typhique dans l'organisme (hémoculture, biliculture, coproculture) (avec Weill-Hallé). *Pr. méd.*, 25 mars.
221. De la dissémination du bacille typhique autour des malades atteints de fièvre typhoïde (avec M. Weill-Hallé). *Paris méd.*, 17 avril 1915.
222. La fièvre typhoïde des vaccinés (avec M. Weill-Hallé). *S. M. H.*, 1915.
223. Étude clinique et bactériologique d'une épidémie d'ictère infectieux (avec M. Weill-Hallé). *S. M. H.*, 21 mai 1915 et disc., 21 janvier 1916.
224. Tétanos local et tardif après sérothérapie. Traitement par de hautes doses de sérum : choc anaphylactique grave. Guérison. *Paris méd.*, 17 déc.

1916. — 225. Les infections des blessures de guerre; leurs origines; leur prophylaxie. *Conf. à l'A. F. A. S.*, janvier, et *Revue scientifique*, avril 1916.
226. Propreté du vêtement et prophylaxie des infections des plaies. *Paris méd.*, 4 mars.
227. Le traitement des porteurs de germes. *Paris méd.*, 4 mars 1916.

228. La pneumococcie des tropicaux (avec M. de KERDREL). *Paris méd.*, 8 juil.

229. Du rôle des vêtements dans l'infection des blessures de guerre; essais de prophylaxie par « antiseptisation » des vêtements. *Arch. méd. et ph. militaires*, août 1916.

230. Les injections intraveineuses de quinine dans le traitement du paludisme primaire (avec M. DE KERDREL). *S. M. H.*, 1916, et *Paris méd.*, 6 janv. 1917.

1917. — 231. Les ictères hémoglobinuriques. *Paris méd.*, 3 mars.

232. Mammite paludéenne (avec Mlle BRUYÈRE). *S. M. H.*, 1917.

233. Les accès palustres de Macédoine. *Paris méd.*, 28 juillet 1917.

234. Sur le mécanisme de la disparition des schizontes dans le sang périphérique au cours des accès de paludisme. *S. B.*, 16 juin 1917.

235. Sur la schizontolyse au cours de l'accès de paludisme. Action du sérum, des leucocytes, des extraits spléniques. *S. B.*, 28 juillet 1917.

236. Hypothermie et épilepsie jacksonnienne traumatique. *Paris méd.*, 1917.

237. Les maladies d'importation exotique pendant la guerre : paludisme. *Paris méd.*, 3 novembre 1917.

238. Médication arsénicale dans le traitement du paludisme. *Paris méd.* 3 nov.

239. Les maladies d'importation exotique pendant la guerre : dysenterie (avec M. TURQUETY). *Paris méd.*, 1er décembre 1917.

240. Bilharziose intestinale (*Réunion méd. XVe région ; Paris méd.*, 1er décembre 1917, et *Arch. mal. de l'appareil digest.* (en préparation).

241. Crises gastro-phréniques du tabès (avec Mlle BRUYÈRE). *S. M. H.*, déc. 1917.

242. Hématémèse dans une hépatite scléro-gommeuse avec spléno-artérite calcifiante, oblitérante et kystique. *S. M. H.*, décembre 1917.

1918. — 243. Réaction colorée de la stéapsine sur plaques de gélose-graisse-émulsionnée, par production de savon de cuivre (avec M. MAUBAN). *S. B.*, 26 janv. 1918.

TABLE DES MATIÈRES



DIJON. — IMP. DARANTIERE